

M
TESIS
3519

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLOGICAS

REACTIVIDAD VASCULAR CEREBRAL DURANTE
LA ACIDOSIS RESPIRATORIA

Reg. F. M. 19488



TESIS DOCTORAL

ANGEL LUIS LOPEZ DE PABLO LEON

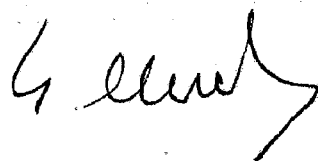
Madrid, 1981



SALVADOR LLUCH, Catedrático y Jefe del Departamento
de Fisiología de la Facultad de Medicina de la
Universidad Autónoma de Madrid,

CERTIFICO que ANGEL LUIS LOPEZ DE PABLO LEON ha rea-
lizado bajo mi dirección, el presente trabajo:
"REACTIVIDAD VASCULAR CEREBRAL DURANTE LA ACI-
DOSIS RESPIRATORIA" como Tesis para alcanzar
el grado de Doctor en Ciencias Biológicas.

Madrid, Diciembre de 1980



Fdo. S. Lluch



Este trabajo ha sido subvencionado en parte por la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica de la Presidencia de Gobierno, el Ministerio de Sanidad y el Programa de Formación del Personal Investigador del Ministerio de Universidades e Investigación.

A mis padres

Quiero manifestar mi agradecimiento:

A los Drs. Salvador Lluch y Bernardino Gómez, directores de esta Tesis, maestros y amigos.

A la Dra. M. Carmen González, por su dedicación y entusiasmo constantes.

Al Dr. Godofredo Diéguez, por su inestimable colaboración.

A la Srta. M. Carmen Ruiz, por su ayuda técnica en la realización de los experimentos.

A la Srta. Esther Martínez, por su trabajo de mecanografía.

A todos los miembros del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina, que me estimularon en todo momento.

A D. Agapito García y D. Bautista García por su inapreciable labor en el cuidado de los animales.

A la Dra. Paula Rosario Saavedra, Profesora de la Facultad de Ciencias Biológicas, por su amabilidad al aceptar ser Ponente de esta Tesis.

I N D I C E

Introducción	1
Material y métodos	24
Resultados	37
Discusión	74
Resumen y conclusiones	98
Bibliografía	102

INTRODUCCION

Una de las dificultades que presenta el estudio de la circulación cerebral es la complejidad anatómica de dicho lecho vascular ya que arterias y venas están extensamente divididas y dispersadas en el cerebro. No existe una vía única de aporte de sangre al cerebro sino que cada uno de los grandes vasos cerebrales es responsable únicamente de una fracción del flujo sanguíneo cerebral total y normalmente afecta a una porción delimitada del cerebro. Además existen comunicaciones entre la circulación craneal extracerebral y la propiamente cerebral, particularmente en los animales de laboratorio más utilizados, de tal manera que los vasos cerebrales accesibles llevan sangre no solo al cerebro sino también a algunos tejidos extracerebrales.

En suma, las dificultades para el estudio de la circulación cerebral se deben, por un lado, a que el cerebro es uno de los lechos vasculares más inaccesibles, y por otro lado a la dificultad en separar la circulación cerebral de la extracerebral. Así, en el gato y en el perro las anastomosis entre las circulaciones intra y extracerebral son tan extensas (Schmidt y Hendrix, 1937; Batson, 1944; Schmidt, 1950) que los estudios de flujo sanguíneo cerebral realizados en estos animales son poco fiables. En el mono (Dumke y Schmidt, 1943; Schmidt y col., 1945) este problema parece estar resuel-

to más satisfactoriamente. En el hombre el uso de técnicas indirectas (Gibbs y col., 1947; Kety, 1948; Kety y Schmidt, 1948a), aún no suficientemente precisas, es el único abordaje posible. Además del múltiple aporte sanguíneo, el estudio de la circulación cerebral en los pacientes se ve dificultado por el hecho de que el enfermo vascular cerebral es, por lo general, un enfermo grave, lo que reduce las posibilidades exploratorias.

Existe gran número de métodos concebidos y utilizados para el estudio de la circulación cerebral, unos para observar las variaciones de calibre aparecidas en los vasos cerebrales en respuesta a fármacos y otros para analizar los cambios originados en el flujo sanguíneo.

Los primeros estudios de la circulación cerebral fueron realizados mediante la observación directa de los vasos sanguíneos examinando los cambios en el diámetro de los vasos piales y vasos cerebrales superficiales (Florey, 1925). Estas observaciones pudieron llevarse a cabo en condiciones mas fisiológicas utilizando la técnica de la ventana craneal (Forbes, 1928; Wolf y Lennox, 1930). La limitación de estos métodos está en que solo son válidos para la visualización de vasos cerebrales relativamente grandes que pueden responder de manera diferente, en mayor o menor grado, a las pequeñas

arteriolas intracerebrales.

Para detectar cambios en el flujo sanguíneo cerebral han sido utilizadas técnicas termoeléctricas (Schmidt y Hendrix, 1937; Gregg y Shipley, 1944; Schmidt, 1950) que permitieron observar de manera continua cambios en el flujo sanguíneo, aunque los datos cuantitativos obtenidos mediante estas técnicas no son del todo fiables. La utilización de medidores electromagnéticos de flujo implantados en un vaso proporciona una medida razonable del flujo sanguíneo (Dumke y Schmidt, 1943) pero su implantación requiere anestesia y una cirugía extensa. El método del óxido nitroso ha sido muy utilizado desde su introducción por Kety y Schmidt (1945); este método puede ser empleado en el hombre sin anestesiar pero no pueden ser detectados cambios rápidos en el flujo sanguíneo. Otras técnicas desarrolladas para la medida del flujo sanguíneo cerebral utilizan Xe 133, microsferas marcadas con isótopos, etc., pero ninguna es considerada como ideal.

La existencia de receptores en los vasos cerebrales se ha demostrado mediante experimentos en los que se han observado los efectos producidos por los agonistas específicos para cada tipo de receptor. De este modo se ha podido evidenciar la presencia de receptores adrenérgicos alfa en los vasos cerebrales al administrar

noradrenalina que, en la mayoría de los casos, ha producido una vasoconstricción o disminución del flujo sanguíneo cerebral tanto si la administración era intravascular (Ekström-Jodal y col., 1974; James y McDonell, 1975; Sercombe y col., 1975) como mediante técnicas de microaplicación (Wahl y col., 1974; Kuschinsky y Wahl, 1975). Estos efectos han sido bloqueados por antagonistas específicos como la fentolamina y la fenoxibenzamina.

Los receptores adrenérgicos beta también han sido puestos de manifiesto en los vasos cerebrales cuando se ha administrado isoproterenol, que produce un incremento en el flujo sanguíneo cerebral. Los efectos del isoproterenol han sido bloqueados por el propranolol -antagonista específico de los receptores beta- tanto en estudios in vivo como in vitro (Lowe y Gilboe, 1971; Waltz y col., 1971; Oberdörster y col., 1973; Edvinsson y Owman, 1974; Zimmer y col., 1974).

Para demostrar la existencia de receptores colinérgicos en los vasos cerebrales se han realizado experimentos en los que la administración intravenosa (Carpi y col., 1972) o intraarterial (Scremin y col., 1973; Matsuda y col., 1976; D'Alecy y Rose, 1977) de acetilcolina produce un aumento del flujo sanguíneo cerebral que es bloqueado por atropina. Otras sustancias

parasimpaticomiméticas como el carbacol o metacolina administradas intravascularmente o mediante aplicación tópica perivascular (McClure y Green, 1959; Kuschinsky y col., 1974; Aubineau y Sercombe, 1977) produjeron dilatación de los vasos o aumento del flujo sanguíneo cerebral, que fue bloqueado también por atropina. En vasos cerebrales aislados la respuesta a la acetilcolina depende de la contracción previa de los mismos. Cuando las arterias están sometidas a un grado de distensión pequeño, la respuesta más frecuentemente obtenida con acetilcolina es una vasoconstricción (Edvinsson y col., 1972a; Edvinsson y col., 1977; Marín y Salaices, 1978). Cuando a las arterias se les ha dado una contracción previa (con serotonina, por ejemplo) la acetilcolina induce una relajación dosis - dependiente (Edvinsson y col., 1976; Edvinsson y col., 1977). Tanto los efectos vasodilatadores como los vasoconstrictores fueron inhibidos por atropina de modo competitivo (Edvinsson y col., 1976; Edvinsson y col., 1977), lo que sugiere que ambos efectos están mediados por receptores colinérgicos.

La existencia de receptores histaminérgicos en el músculo liso vascular cerebral se ha demostrado mediante estudios realizados en arterias cerebrales aisladas en los que se observa un efecto constrictor de la histamina (Edvinsson y Owman, 1975; Urquilla y col.,

1975) que se bloquea específicamente por los antagonistas de los receptores H_1 tales como la difenhidramina o mepiramina. Si a las arterias se les da una contracción tónica previa y además se bloquean los efectos vasoconstrictores con mepiramina, la histamina produce dilatación dosis-dependiente que se inhibe de forma competitiva por burimamida -antagonista de los receptores H_2 - (Edvinsson y Owman, 1975; Edvinsson y col., 1976).

En el animal vivo la histamina actúa como un potente vasodilatador. La administración intraarterial de histamina, en estas condiciones, produce un aumento del flujo sanguíneo cerebral en distintas especies incluido el hombre (Anderson y Kubicek, 1971; Tindall y Greenfield, 1973). Estos resultados en el animal vivo hacen pensar que, en este caso, la histamina actúa sobre los receptores H_2 , pero no puede descartarse el que participen también los H_1 .

En los vasos cerebrales ha sido demostrada la existencia de receptores triptaminérgicos al administrar serotonina. La serotonina en los vasos cerebrales actúa en parte en forma directa a través de receptores triptaminérgicos, que se bloquean por la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) y metisergida (Edvinsson y col., 1976) y en parte de forma indirecta a través de los receptores adrenérgicos alfa ya que, la vasoconstricción cerebral

producida por la serotonina se inhibe parcialmente por la fentolamina tanto in vivo (Lluch y col., 1976) como in vitro (Marín y col., 1979).

Por otro lado, los vasos cerebrales de numerosas especies animales incluido el hombre poseen una abundante inervación simpática. La naturaleza adrenérgica de estas fibras nerviosas ha sido demostrada utilizando técnicas histoquímicas de fluorescencia para la noradrenalina (Iwayama y col., 1970; Henández-Pérez y Stone, 1974; Edvinsson y col., 1976) así como mediante observaciones realizadas con el microscopio electrónico (Nelson y Rennels, 1970; Nielsen y col., 1971a; Dahl, 1973; Cervós-Navarro y Matakas, 1974) estudiando el tamaño y la densidad de las vesículas sinápticas presentes en las terminaciones nerviosas. El que se haya podido demostrar un alto contenido en noradrenalina en arterias cerebrales de gato (Edvinsson y col., 1972b) y de cabra (Urquilla y col., 1975) sugiere la presencia de un alto grado de inervación simpática que puede compararse a la de otros vasos ricamente inervados como son la arteria mesentérica (Nielsen y Owman, 1971) o la arteria femoral (Rosenblum, 1976).

El origen de esta inervación simpática de los vasos cerebrales es el ganglio cervical superior ya que después de la extirpación de dicho ganglio desaparece totalmente la fluorescencia específica de la noradrenalina

(Nielsen y Owman, 1967; Iwayama, 1970; Edvinsson y col., 1972a) y los niveles de noradrenalina son prácticamente indetectables (Edvinsson y col., 1972b; Alborch y col., 1977a).

El sistema colinérgico de los vasos cerebrales ha sido menos estudiado que el adrenérgico debido en parte a que su situación anatómica lo hace prácticamente inaccesible y a que las técnicas histoquímicas de tinción son más difíciles y menos específicas que las utilizadas para las fibras adrenérgicas. No obstante, también han sido demostradas fibras nerviosas colinérgicas en arterias cerebrales utilizando técnicas histoquímicas (Edvinsson y col., 1972a; Owman y col., 1974; Denn y Stone, 1976) y mediante estudios de microscopía electrónica (Iwayama y col., 1970; Nelson y Rennels, 1970; Nielsen y col., 1971a; Edvinsson y col., 1972a). Estos estudios han demostrado vesículas agranulares típicas colinérgicas en muchas especies animales incluido el hombre.

El origen de estas fibras colinérgicas no se conoce. Se ha pensado que procedían del nervio facial y llegarían al plexo de la arteria carótida a través del nervio petroso superficial mayor. Sin embargo, la sección de dicho nervio no produce alteración de las terminaciones colinérgicas de los vasos piales (Edvinsson, 1975),

lo que hace pensar que las fibras colinérgicas tienen otro origen.

Además de la inervación simpática y parasimpática existen evidencias experimentales que sugieren la existencia de neuronas intracerebrales en las que es almacenada la histamina (Schwartz, 1975) aunque esto no ha sido confirmado aún por visualización directa de histamina en fibras nerviosas. Estudios histoquímicos de fluorescencia han demostrado que la histamina está presente en las células mastocíticas cerebrales, frecuentemente con una localización perivascular (Rönnberg y col., 1973). De aquí la posibilidad de que la histamina pueda estar implicada en el control del calibre de los vasos cerebrales. Experimentos recientes llevados a cabo en arterias cerebrales de gato sugieren la existencia de un mecanismo adrenérgico indirecto en la respuesta contráctil a la histamina (Marco y col., 1980).

Utilizando métodos autorradiográficos también se han descrito en ratas y monos fibras serotoninérgicas que, procedentes del rafe, rodean a los grandes vasos cerebrales; por ello se ha sugerido que estas fibras podrían ejercer una función vasomotora local al liberar serotonina en la proximidad de los vasos.

Los estudios realizados acerca de la influencia del sistema nervioso en la regulación del flujo sanguíneo

cerebral se han llevado a cabo observando si la estimulación simpática y parasimpática es capaz de producir vasoconstricción o vasodilatación cerebrales y si, en circunstancias fisiológicas, estos nervios desempeñan algún papel importante ejerciendo una actividad tónica basal sobre los vasos cerebrales.

Los estudios de estimulación nerviosa se llevaron a cabo tanto mediante estimulación eléctrica (directa) como farmacológicamente (indirecta).

En estudios in vivo, la estimulación eléctrica del nervio simpático cervical produjo efectos cualitativa y cuantitativamente diferentes según la técnica utilizada. En algunos experimentos se ha observado constricción de los vasos piales (Kobayashi y col., 1971; Kuschinsky y Wahl, 1975) y reducción del flujo sanguíneo cerebral mayor del 50% (D'Alecy y Feigl, 1972; Lluch y col., 1975) mientras que en otros la reducción era solamente del 10-25% (Harper y col., 1972; Ponte y Purves, 1974; Sercombe y col., 1975). En otros trabajos no hubo modificación del flujo sanguíneo cerebral durante la estimulación eléctrica simpática (Alm y Bill, 1973; Heistad y col., 1977).

La estimulación eléctrica de las terminaciones nerviosas contenidas en segmentos aislados de arterias cerebrales de diferentes especies animales, produce cons-

tricción (Bevan y Bevan, 1973; Edvinsson, 1975; Conde y col., 1978). Este aumento de tensión de la pared es debido a la liberación de noradrenalina que actúa sobre los receptores adrenérgicos alfa, puesto que su acción se bloquea con fentolamina, guanetidina y bretilio.

La estimulación indirecta de las terminaciones nerviosas simpáticas ha sido realizada mediante tiramina, fármaco simpaticomimético indirecto que requiere la presencia de noradrenalina para producir sus efectos. La administración de tiramina disminuye el flujo sanguíneo cerebral en estudios realizados in vivo (Hoffbrand y Forsyth, 1973; Mitchell y col., 1975). Los experimentos realizados in vitro han demostrado que la tiramina contrae los vasos cerebrales (Nielsen y col., 1971b; Urquilla y col., 1974).

Para demostrar la participación del sistema nervioso autónomo en la regulación del flujo sanguíneo cerebral, en circunstancias fisiológicas, se suprimió su posible influencia sobre los vasos cerebrales. Para ello se realizaron experimentos de denervación quirúrgica así como de denervación farmacológica mediante la administración de agentes bloqueantes a nivel pre o post-sináptico.

Experimentos realizados en nuestro laboratorio demuestran que la gangliectomía cervical superior produce

en la cabra, de forma inmediata, un aumento considerable del flujo sanguíneo cerebral (66%). Este incremento del flujo sanguíneo sin cambios en la presión arterial ni en la frecuencia cardiaca puede atribuirse a una disminución de la resistencia vascular cerebral como consecuencia de la pérdida brusca del tono simpático adrenérgico de los vasos cerebrales (Alborch y col., 1977a). Por otro lado, la administración de fentolamina produce, en la cabra, un aumento del flujo sanguíneo cerebral del 30% sin cambios en la presión arterial, lo que indica una disminución de la resistencia vascular cerebral (Lluch y col., 1975; Gómez y col., 1976). Esta vasodilatación es debida a la pérdida del tono basal adrenérgico ya que, cuando se suprime previamente el tono simpático mediante administración de reserpina o mediante gangliectomía cervical superior, la administración de fentolamina no produce aumento del flujo sanguíneo cerebral.

El papel de los receptores beta en el mantenimiento de este tono basal se estudió mediante la administración de propranolol. Cuando se administra propranolol a la cabra despierta se produce una reducción del flujo sanguíneo cerebral del 16%. Si se trata a los animales con reserpina o si previamente se extirpan ambos ganglios cervicales superiores la administración de propranolol produce una reducción del flujo sanguíneo cerebral mucho

menor (Gómez y col., 1976).

Estos resultados indican la existencia, en condiciones normales, de una actividad tónica de naturaleza adrenérgica en los vasos cerebrales. Este tono adrenérgico fisiológico, si bien está mantenido predominantemente por los receptores alfa, también tiene un componente debido a los receptores beta.

Los efectos de la estimulación de los nervios parasimpáticos sobre la circulación cerebral han sido menos estudiados. La estimulación eléctrica del nervio facial y la del nervio petroso superficial mayor produce una dilatación de los vasos piales o aumento del flujo sanguíneo cerebral (Salanga y col., 1973; D'Alecy y Rose, 1977; Pinard y col., 1979).

Para analizar la posible existencia de una actividad basal tónica de naturaleza colinérgica en los vasos cerebrales se han realizado experimentos en los que la sección del VII par craneal (Hoff y col., 1977) o del nervio petroso superficial mayor (Pinard y col., 1979) no produce un efecto significativo sobre el flujo sanguíneo cerebral. En el mismo sentido apuntan los resultados obtenidos en experimentos con atropina, fármaco bloqueante de los receptores muscarínicos (Kawamura y col., 1975; Matsuda y col., 1976; Aubineau y col.,

1977; D'Alecy y Rose, 1977). En la cabra despierta la administración de atropina produce un ligero aumento del flujo sanguíneo cerebral (3.9%) acompañado de un aumento en la presión arterial y taquicardia, no modificándose por lo tanto significativamente la resistencia vascular cerebral (Alborch y col., 1977b). En consecuencia, los experimentos realizados indican que, en circunstancias normales, no existe un tono colinérgico dilatador de los vasos cerebrales.

La acción del CO_2 sobre el sistema cardiovascular íntegro o sobre un lecho vascular individual es compleja. Los experimentos realizados para analizar los efectos del CO_2 son poco claros y a veces se han obtenido resultados contradictorios achacables en parte a las condiciones de experimentación.

En el hombre, la inhalación de CO_2 causa un incremento del gasto cardíaco (Asmussen, 1943) y un incremento en la presión sistémica y por lo tanto una reducción en la resistencia periférica (Sechzer y col., 1960).

Si nos referimos al lecho vascular cerebral se admite, en general, que el CO_2 causa una dilatación de los vasos cerebrales y un incremento del flujo san-

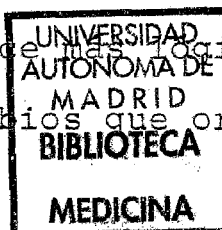
guíneo cerebral (Purves, 1972).

Los primeros estudios sistemáticos sobre los efectos de la hipercapnia fueron realizados por Wolff y Lennox en 1930 quienes mediante visualización directa, observaron en el gato que un aumento en la $p\text{CO}_2$ arterial causaba dilatación de los vasos piales y una disminución de la $p\text{CO}_2$ arterial producía una vasoconstricción. Estos resultados fueron confirmados por otros investigadores utilizando la misma técnica (Sohler y col., 1941; Lubin y Price, 1942) y esencialmente los mismos cambios fueron observados en vasos retinales en el hombre (Cobb y Fremont-Smith, 1931).

Utilizando la técnica del óxido nitroso, experimentos realizados en distintas especies animales y en el hombre en los que se midieron los cambios del flujo sanguíneo cerebral en respuesta a la inhalación de diferentes mezclas de gases confirmaron que el flujo sanguíneo cerebral varía con la $p\text{CO}_2$ arterial (Kety y Schmidt, 1948a, 1948b; Lewis y col., 1955; Patterson y col., 1955). Patterson y col. señalaron la existencia de un umbral en la variación de la $p\text{CO}_2$ arterial para que la respuesta vasoactiva tuviera lugar. Era necesario un incremento en la $p\text{CO}_2$ de al menos 4 mm Hg para observar un aumento en el flujo sanguíneo y un descenso de al menos 2 mm Hg producía una disminución. Resultados posteriores

han sugerido que es improbable la existencia de este umbral aludiendo al hecho de que los resultados de Patterson y col. se debían a que el método de medida del flujo sanguíneo utilizado (mediante la determinación de la diferencia arterio-venosa de oxígeno) no era lo suficientemente sensible. Estudios realizados en el hombre y animales de experimentación permitieron obtener las correspondientes curvas que relacionan $p\text{CO}_2$ arterial y flujo sanguíneo cerebral (Kety y Schmidt, 1948a, 1948b; Reivich, 1964; Harper y Glass, 1965; James y col., 1969).

Aunque el efecto vasodilatador del CO_2 está suficientemente demostrado, se desconoce el mecanismo que provoca las alteraciones en el calibre de los vasos cerebrales. Una posibilidad sería que la reactividad cerebrovascular al CO_2 fuera un mecanismo intrínseco y local. Otros experimentos sugieren una posible participación nerviosa. En experimentos realizados en el hombre, Lambertsén y col. (1961) sugirieron que el CO_2 podría actuar sobre el músculo liso vascular en forma molecular, pero no existen evidencias experimentales en este sentido y además una acción directa de este tipo es rara en los sistemas biológicos. Parece más lógico pensar que el CO_2 actúa a través de los cambios que origina en el pH intra o extracelular.



Gotoh y col. (1961) mediante aplicación local de una mezcla hipercápnica de gases sobre la superficie cerebral encontraron vasodilatación. Kontos y col. (1977a), realizaron experimentos en arteriolas piales de gato en los que cambios en la $p\text{CO}_2$ y el pH del líquido extracelular fueron inducidos mediante perfusión con líquido cefalorraquídeo artificial a diferentes concentraciones de CO_2 manteniendo constante la $p\text{CO}_2$ arterial. La vasodilatación asociada con la hipercapnia arterial era abolida por una reducción en la $p\text{CO}_2$ del líquido cefalorraquídeo igual en magnitud al aumento en la $p\text{CO}_2$ arterial. Estos resultados sugieren que la acción del CO_2 es enteramente local.

La relación entre el calibre de los vasos piales o el flujo sanguíneo y el pH plasmático fue sugerida por Wolff y Lennox en 1930 pero estos resultados no han sido confirmados posteriormente. Kety y col. (1948), no encontraron aumento del flujo sanguíneo cerebral en enfermos con acidosis diabética. Schieve y Wilson (1953) tampoco observaron variaciones del flujo sanguíneo cerebral en el hombre durante acidosis o alcalosis metabólicas. Mas recientemente Harper y Bell (1963) han demostrado en perros, que el flujo sanguíneo cerebral es independiente del pH plasmático dentro de un rango de variación del pH. Experimentos en que la $p\text{CO}_2$ es mantenida constante, cambios agudos en el pH de la sangre (por ejem-

plo, inducidos por infusión intravenosa de cloruro amónico o bicarbonato sódico) no modifican el flujo sanguíneo cerebral (Schieve y Wilson, 1953; Harper y Bell, 1963). Estos hechos sugieren que la razón fundamental de la reactividad al CO_2 de las arterias cerebrales son los cambios en el pH del tejido cerebral y no los cambios del pH plasmático. Kontos y col. (1977b) demuestran que la dilatación de las arteriolas piales en respuesta a la aplicación de líquido cefalorraquídeo artificial con bajo pH es igual tanto si la pCO_2 de la solución era normal como si estaba muy aumentada. Al aplicar líquido cefalorraquídeo con pH alto, la constricción de las arteriolas piales era también la misma tanto si la pCO_2 era normal como si estaba aumentada. Además las arteriolas no cambian su calibre en respuesta a la aplicación de líquido cefalorraquídeo con pH constante pero con pCO_2 o iones HCO_3^- aumentados o disminuidos. Esto demuestra que la acción del CO_2 en los vasos piales es ejercida a través de cambios en el pH del líquido extracelular y que el CO_2 molecular y los iones bicarbonato no tienen actividad independiente en estos vasos.

La posible participación nerviosa en la vasodilatación cerebral producida por la inhalación de CO_2 ha sido objeto de numerosos estudios y los resultados obtenidos también han sido dispares. Experimentos reali-

zados en el hombre (Skinhøj, 1972; Meyer y col., 1973; Meyer y col., 1974) y en babuinos anestesiados (Kawamura y col., 1974) han demostrado que los receptores alfa y beta-adrenérgicos juegan un pequeño papel en la respuesta vascular cerebral al CO_2 . Por otro lado, experimentos realizados en varias especies animales no aclaran la participación de un mecanismo alfa-adrenérgico en la vasoconstricción observada durante la hipocapnia (Corbett y col., 1972; Fraser y col., 1971; Hoff y col., 1972; Skinhøj y Lassen, 1972). El hecho de que la sección del VII par craneal o la atropina bloqueen parcialmente el efecto vasoactivo del CO_2 en animales anestesiados (Rovere y col., 1973; Ponte y Purves, 1974; Aoyagi y col., 1975; Kawamura y col., 1975) podría sugerir que en la sensibilidad cerebrovascular al CO_2 están implicados mecanismos colinérgicos. Estos hechos son, recientemente, motivo de discusión (Hoff y col., 1977). Estudios llevados a cabo en este laboratorio, en cabras sin anestesiarse, muestran que la administración de fentolamina, propranolol o atropina en la arteria maxilar interna no modifica la respuesta cerebrovascular normal a la inhalación de CO_2 . Estos resultados sugieren que los receptores adrenérgicos y colinérgicos no participan en la vasodilatación cerebral producida por la hipercapnia (González y col., 1979).

La acidosis es un hallazgo frecuente en muchas situaciones tanto normales como patológicas. Puede encontrarse acidosis en el shock hemorrágico (Root y col., 1946; Rosell y col., 1973), traumas quirúrgicos (Clowes y col., 1961), asma (Mithoefer y col., 1968), diabetes (Felig, 1974), pudiendo estar disminuido el pH de los tejidos pobremente perfundidos, incluso siendo normal el pH arterial.

La influencia de la acidosis o la hipercapnia en la respuesta vascular periférica a aminas simpaticomiméticas ha sido objeto de muchos estudios cuyos resultados son, a veces, contradictorios. Experimentos realizados en ratas anestesiadas demuestran que las respuestas cardiovasculares a algunas aminas simpaticomiméticas (noradrenalina, adrenalina, isoproterenol) están reducidas durante hipercapnia (Atkinson y Rand, 1972). Ford y col. (1968) encontraron, en perros anestesiados, que la respuesta cronotrópica a bajas dosis de tiramina era potenciada durante acidosis mientras que la respuesta a isoproterenol no cambiaba. Los efectos vasoconstrictores de la estimulación nerviosa simpática y de la noradrenalina, en la arteria de la oreja del conejo, están reducidos en condiciones de pH bajo (Dusting y Rand, 1974) tanto si el pH era reducido por la hipercapnia o mediante la infusión de ácido. También se ha observado

una disminución durante hipercapnia de los efectos vasoconstrictores de sustancias no adrenérgicas como vasopresina y angiotensina (Bygdeman, 1963; Page y Olmsted, 1951).

En el lecho vascular cerebral, la influencia de la acidosis en la respuesta vasomotora a aminas simpaticomiméticas es poco conocida. Experimentos realizados en arterias piales aisladas demuestran que la vasoconstricción cerebral producida por la noradrenalina está atenuada durante la acidosis (Edvinsson y col., 1976). Se han obtenido resultados similares en experimentos en gatos anestesiados (Wahl y col., 1972; Csornai, 1976). Sin embargo, la disminución del flujo sanguíneo cerebral producida por la estimulación simpática en babuinos anestesiados se acentúa cuanto mayor es la $p\text{CO}_2$ (James y col., 1969). Harper y col. (1972) también encontraron una pronunciada vasoconstricción cerebral debida a la estimulación simpática durante la hipercapnia.

En resumen, es poco conocida la influencia de la hipercapnia en la reactividad vascular cerebral debido a que la mayoría de las veces se han utilizado animales anestesiados y con ventilación artificial, factores todos que se apartan de la situación normal y que impiden la respuesta normal a un exceso de CO_2 en sangre.

OBJETIVOS



El presente trabajo tiene como objetivo el estudio de la posible influencia de la hipercapnia en la respuesta de los vasos cerebrales a la estimulación nerviosa simpática y a la administración de diversos fármacos vasoactivos. Para ello se han medido, en el animal despierto, las modificaciones del flujo sanguíneo cerebral y de la presión arterial producidas por la estimulación nerviosa simpática y por la administración de tiramina, antes y durante la inhalación de CO_2 . El estímulo eléctrico del nervio simpático cervical produce una liberación del neurotransmisor por un mecanismo directo mientras que la tiramina actúa a través de un mecanismo indirecto.

También se han estudiado los efectos de la administración, directamente en el lecho vascular cerebral, de noradrenalina, isoproterenol y acetilcolina. La noradrenalina y el isoproterenol actúan sobre los receptores adrenérgicos alfa y beta, respectivamente, mientras que la acetilcolina estimula los receptores colinérgicos sensibles a la atropina.

Por último se han estudiado las respuestas a la histamina, agonista de receptores H_1 y H_2 , así como a la administración de diazóxido y de vasopresina que actúan por mecanismos distintos al de la estimulación de receptores específicos.

Utilizamos la cabra por las características anatómicas de su circulación cerebral. En este animal cada arteria maxilar interna, rama de la arteria carótida externa, proporciona el flujo sanguíneo al hemisferio cerebral homolateral. Como las arterias vertebrales no contribuyen al flujo sanguíneo cerebral y como la circulación extracerebral puede ser eliminada, la implantación de un medidor de flujo en dicha arteria maxilar interna permite la medida, en el animal despierto, del flujo sanguíneo total de un hemisferio cerebral excluyendo el flujo extracerebral.

M A T E R I A L Y - M E T O D O S

Características anatómicas y fisiológicas del animal de experimentación.

El animal utilizado en nuestro trabajo ha sido la cabra debido a la especial disposición anatómica de su circulación cerebral (Andersson y Jewell, 1956; Reimann y col., 1972; Miletich y col., 1975). En la cabra, el aporte sanguíneo cerebral procede exclusivamente de la arteria maxilar interna, rama de la arteria carótida externa (Figura 1). Las arterias vertebrales no participan en el riego sanguíneo cerebral ya que no hay comunicación entre estas arterias y la arteria basilar. El aporte de sangre al cerebro desde la arteria maxilar interna se establece a través del ramo anastomótico y la arteria anastomótica. Ambos vasos contribuyen a la formación de la rete mirabile que es una red compacta de arterias con abundantes anastomosis entre sí. De la rete mirabile, la sangre pasa al polígono de Willis a través de la arteria carótida interna que, en este animal, es de trayecto muy corto no existiendo arteria carótida interna extracraneal. Parte de la sangre que procede de la arteria maxilar interna irriga tejidos extracraneales a través de las arterias oftálmica, etmoidal y bucinatoria, que tienen su origen distalmente a la arteria anastomótica, y de la arteria dental que tiene su origen proximalmente a la arteria anastomótica.

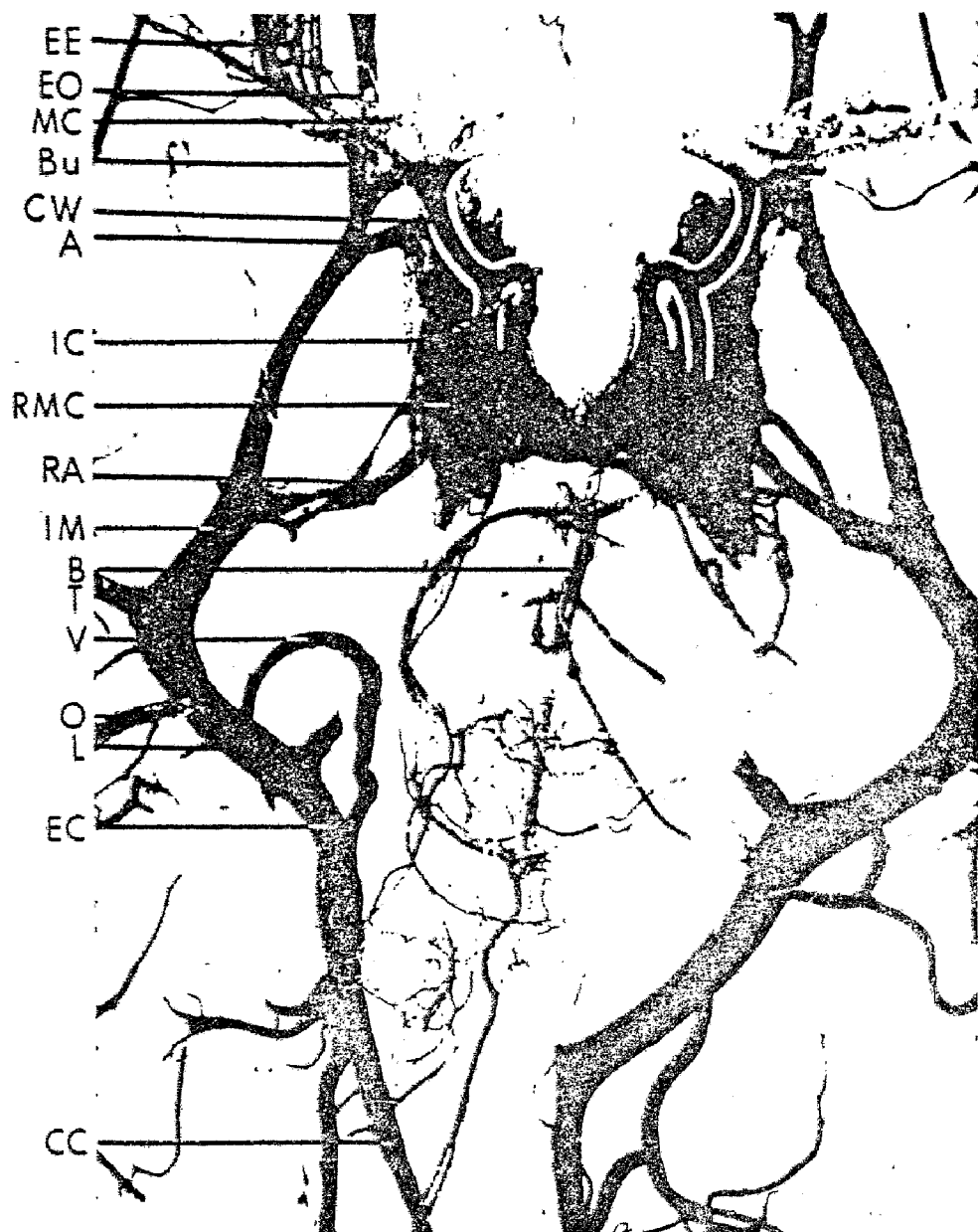
Esta distribución anatómica se ha confirmado mediante el modelado del árbol vascular de la cabeza de la cabra con un polímero acrílico (Figura 2).

En condiciones normales la sangre de un hemisferio cerebral no pasa al hemisferio contrario. Unicamente pasa sangre de un hemisferio a otro a través de la rete, cuando se establece una diferencia de presión entre ambos. Esto se demuestra mediante una escintigrafía (Figura 3).

Debido a estas características la sangre que pasa por la arteria maxilar interna proporciona el flujo sanguíneo cerebral total al hemisferio homolateral, pudiendo ser eliminada la fracción de flujo extracerebral. Por ello, el flujo medido con un transductor electromagnético colocado en la arteria maxilar interna representa el flujo sanguíneo cerebral de un hemisferio.

Técnica quirúrgica.

En nuestros experimentos se utilizaron 35 cabras con un peso comprendido entre 30-40 kg. Las intervenciones se llevaron a cabo en condiciones estériles y con los animales en ayunas. Como anestesia se utilizó Ketolar (Clorhidrato de Ketamina, Parke Davis) 10 mg por kilogramo de peso, inyectados intramuscularmente y una solución al 2% de Pentotal sódico (Tiopental sódico, Abbott) que



ARTERIAL TREE OF THE GOAT'S HEAD
ACRYLIC POLYMER CAST

Figura 2. Modelado de las arterias de la cabeza de la cabra con un polímero acrílico.

CC: Arteria carótida común. CW: Polígono de Willis. L: Arteria lingual. O: Arteria occipital. RMC: Rete mirabile. V: Arteria vertebral. Los otros símbolos como en la Figura 1. (Tomada de Reiman, Lluch y Glick, Stroke 3: 323, 1972).

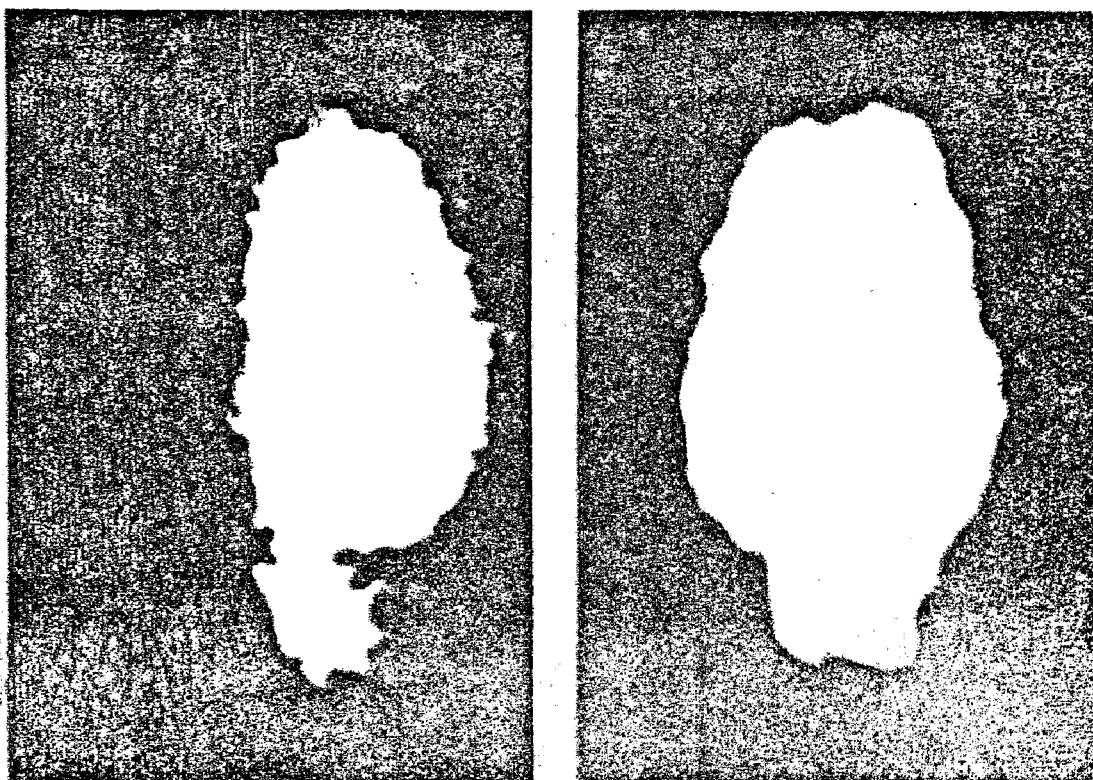


Figura 3. Escintifotografía del cerebro de dos cabras después de la inyección de 100 μ Ci de macroagregados de albúmina marcada con I-131 en la arteria maxilar interna izquierda. En la parte izquierda: condiciones normales de flujo. El radioisótopo está localizado en el lado de la inyección. En la parte derecha: una hora después de la oclusión de la arteria maxilar contralateral. El radioisótopo se distribuye igualmente por ambos hemisferios cerebrales. (Tomada de Reiman, Lluch y Glick, Stroke 3: 324, 1972).

era administrada por vía intravenosa a lo largo de la intervención. En todos los casos se realizó intubación gástrica y traqueal, manteniéndose la ventilación asistida mediante un respirador Harvard.

Haciendo una incisión a lo largo del ramo mandibular y resecando una pequeña parte de la mandíbula fueron expuestas la arteria maxilar interna y sus ramas. El nervio facial y la glándula parótida se dejaron intactos. La arteria maxilar interna fue ligada distalmente al origen del ramo anastomótico. También se ligaron la arteria dental y la arteria temporal, esta última unos 7 mm después de su salida de la arteria maxilar interna. Como las arterias oftálmica, etmoidal y bucinatoria pueden recibir flujo retrógrado desde la rete a través de la arteria anastomótica y como estos vasos no pueden ser ligados debido a su localización anatómica, se inyectaron 1.000 unidades N.I.H. de trombina (Parke Davis) disueltas en 1 ml de solución salina en la arteria maxilar interna distalmente a la ligadura que había sido colocada en dicha arteria. Esto produce una trombosis inmediata de las arterias oftálmica, etmoidal y bucinatoria y como consecuencia pérdida de visión en el ojo homolateral.

En estas condiciones el flujo sanguíneo cerebral coincide con el flujo sanguíneo de la arteria maxilar interna y para medirlo se colocó en dicha arteria, antes

del origen del ramo anastomótico, un transductor electromagnético de flujo (modelo BL 610) que había sido previamente calibrado in vivo.

Alrededor de la arteria maxilar interna, proximalmente a la arteria temporal, se colocó un oclisor mecánico de vasos para la determinación del flujo sanguíneo cero.

Se implantó un cateter de polietileno en la arteria temporal para uso crónico, que permitía la inyección de fármacos directamente en la circulación cerebral y la medida de la presión sistémica. Este cateter también se utilizó para la extracción de muestras de sangre.

Los terminales del transductor electromagnético de flujo, del oclisor y del cateter se llevaron por debajo de la piel y se fijaron en la parte posterior del cuerno, quedando así dispuestos crónicamente para realizar los experimentos en el animal despierto. La Figura 4 representa esquemáticamente la situación del transductor, oclisor y cateter en el árbol vascular de la cabeza de la cabra.

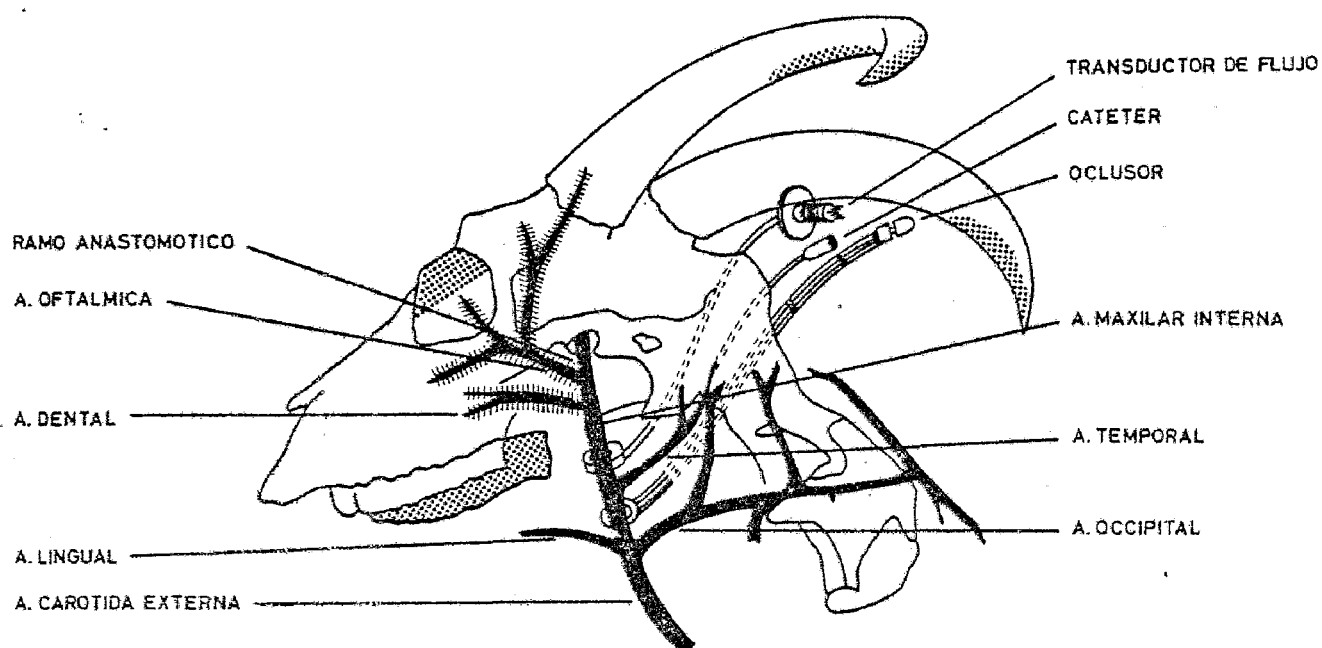


Figura 4. Representación esquemática de la situación del transductor electromagnético de flujo, oclisor arterial y catéter en el árbol arterial de la cabeza de la cabra.

Implantación de un electrodo para la estimulación eléctrica del nervio simpático cervical.

Mediante una incisión longitudinal en la parte lateral del cuello se disecó el tronco vago-simpático. Alrededor del nervio simpático se colocó un electrodo bipolar de platino revestido de teflón en todo su trayecto excepto en el extremo que hacía contacto con el nervio. Para la identificación del simpático durante la intervención quirúrgica se dieron estímulos repetidos (1-12 cps, 1mseg de duración) de voltaje supramáximo, registrando simultáneamente el flujo sanguíneo cerebral ipsilateral, la presión arterial y la frecuencia cardíaca. La disminución del flujo sanguíneo cerebral durante el estímulo eléctrico, sin modificaciones en la frecuencia cardíaca confirmaron la posición correcta del electrodo. Sobre los electrodos y envolviendo el nervio simpático, se colocó una capa de silicona para aislarlos de los tejidos circundantes.

Las conexiones del electrodo se llevaron mediante un túnel subcutáneo, hasta un orificio realizado en la piel donde se fijaron con puntos de seda para su uso en el animal crónico.

Procedimiento experimental.

Todos los experimentos se realizaron con el animal despierto, totalmente recuperado de la intervención quirúrgica y con parámetros cardiorrespiratorios estables. Colocado el animal sobre una plataforma portátil en la que se encontraba en su posición estática natural se registraron, en un polígrafo Beckman modelo E 411 el flujo sanguíneo cerebral pulsátil y medio, la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

La medida del flujo sanguíneo cerebral se obtuvo mediante un transductor electromagnético de flujo Biotronex modelo BL 610. La presión arterial sistémica se registró conectando el cateter colocado en la arteria temporal con un transductor de presión Stathan P-23Db. La frecuencia se midió con un tacómetro utilizando una señal del flujo sanguíneo cerebral pulsátil.

La inhalación de CO_2 se llevó a cabo mediante una máscara especialmente diseñada, acoplada al animal y conectada por medio de dos tubos a una doble válvula dejando un mínimo de espacio muerto. La válvula, a su vez, era conectada a una bolsa de plástico que contenía la mezcla gaseosa (CO_2 al 9% en aire). De esta manera el animal inspiraba el contenido de la bolsa y el aire espirado salía al exterior.

En los experimentos encaminados a ver el efecto del CO_2 sobre el flujo sanguíneo cerebral, el animal permaneció respirando la mezcla de gases durante 10-15 minutos. Los casos en que se apreciaron signos de excitación en el animal debido a la inhalación de CO_2 , fueron desestimados.

La administración de fármacos se hizo siempre directamente en el lecho vascular cerebral a través del cateter implantado en la arteria temporal. Todos los fármacos fueron administrados antes y durante la inhalación de CO_2 . Para conocer sus efectos durante normocapnia, fueron administradas dosis crecientes de cada uno de los fármacos, registrándose el flujo sanguíneo cerebral, la presión arterial y la frecuencia cardíaca. En cada animal, a continuación de obtener la curva dosis-efecto para uno de los fármacos durante normocapnia, se procedió a la inhalación de la mezcla de gases. A los 5-7 minutos de iniciada la inhalación de CO_2 , cuando el flujo sanguíneo cerebral, la presión arterial y la frecuencia cardíaca se mantenían estables, fueron administradas las mismas dosis de dicho fármaco para ver sus efectos durante hipercapnia.

La estimulación eléctrica del nervio simpático cervical se realizó mediante un estimulador Grass SD 5. Se aplicaron estímulos a distintas frecuencias (1-12 cps), de 1mseg de duración y a voltaje supramáximo durante nor-

hipercapnia y a continuación se repitieron dichos estímulos durante la inhalación de CO_2 . La aplicación de estímulos durante hipercapnia comenzó 5-7 minutos después de iniciada la inhalación de la mezcla de gases.

A lo largo de los experimentos, antes y durante la inhalación de CO_2 , se tomaron muestras de sangre arterial a través del cateter implantado en la arteria temporal, para la determinación de la pCO_2 , pO_2 y pH mediante un medidor de gases (Corning Scientific Instruments, modelo 165).

Los fármacos utilizados en este trabajo son:

- Tiramina (Clorhidrato de tiramina, Sigma) en dosis de 50, 100, 250 y 500 μg .
- Noradrenalina (Clorhidrato de L-arterenol, Sigma), en dosis de 0.3, 1, 3 y 9 μg .
- Isoproterenol (Clorhidrato de D-L-isopropil-arterenol, Serva) en dosis de 0.03, 0.1, 0.3 y 1 μg .
- Acetilcolina (Clorhidrato de acetilcolina, Sigma) en dosis de 0.03, 0.1, 0.3, 1 y 3 μg .
- Histamina (Diclorhidrato de histamina, Lefa) en dosis de 0.1, 0.3, 1, 3 y 9 μg .
- Diazóxido (Hiperstat, Schering Corporation) en dosis de 0.3, 1, 3, 9 y 27 mg.

- Vasopresina (Pitressin, Parke-Davis) en dosis de 1, 3, 10 y 30 mU.

Análisis estadísticos de los datos.

Los porcentajes, medias y errores standard se calcularon con la ayuda de un microcomputador Olivetti P-602. Para la prueba de significación de promedios se aplicó el índice "t" de Student para experimentos pareados y sus correspondientes límites del 95% de confianza. Una probabilidad menor del 5% en favor de la hipótesis de nulidad fue considerada de valor estadístico.

RESULTADOS

1.- Efectos de la inhalación de CO_2 al 9% en aire sobre el flujo sanguíneo cerebral.

La inhalación de la mezcla de aire con CO_2 al 9% produjo, en todos los animales utilizados, un aumento del flujo sanguíneo cerebral. El aumento obtenido en 32 experimentos llevados a cabo en 16 cabras fue del $68 \pm 5.3\%$. El incremento del flujo sanguíneo cerebral se produjo siempre de forma progresiva a partir del momento en que los animales iniciaban la respiración de la mezcla gaseosa y los efectos máximos se alcanzaban transcurridos 4-5 minutos; a partir de entonces dicho flujo se mantenía constante durante el tiempo de inhalación de CO_2 .

La Figura 5 corresponde a un registro del flujo sanguíneo cerebral, presión arterial y frecuencia cardíaca obtenido en una cabra, en donde pueden observarse las modificaciones debidas a la inhalación del CO_2 .

La presión arterial media en situación normal era de 102 ± 1.3 mm Hg y durante la inhalación de la mezcla gaseosa fue de 113 ± 1.2 mm Hg. El aumento de la presión arterial media debido a la inhalación de CO_2 es estadísticamente significativo ($p < 0.001$). La frecuencia cardíaca en situación control (normocapnia) era de 77 ± 5.0 lat/min. Durante la inhalación de CO_2 (hi-

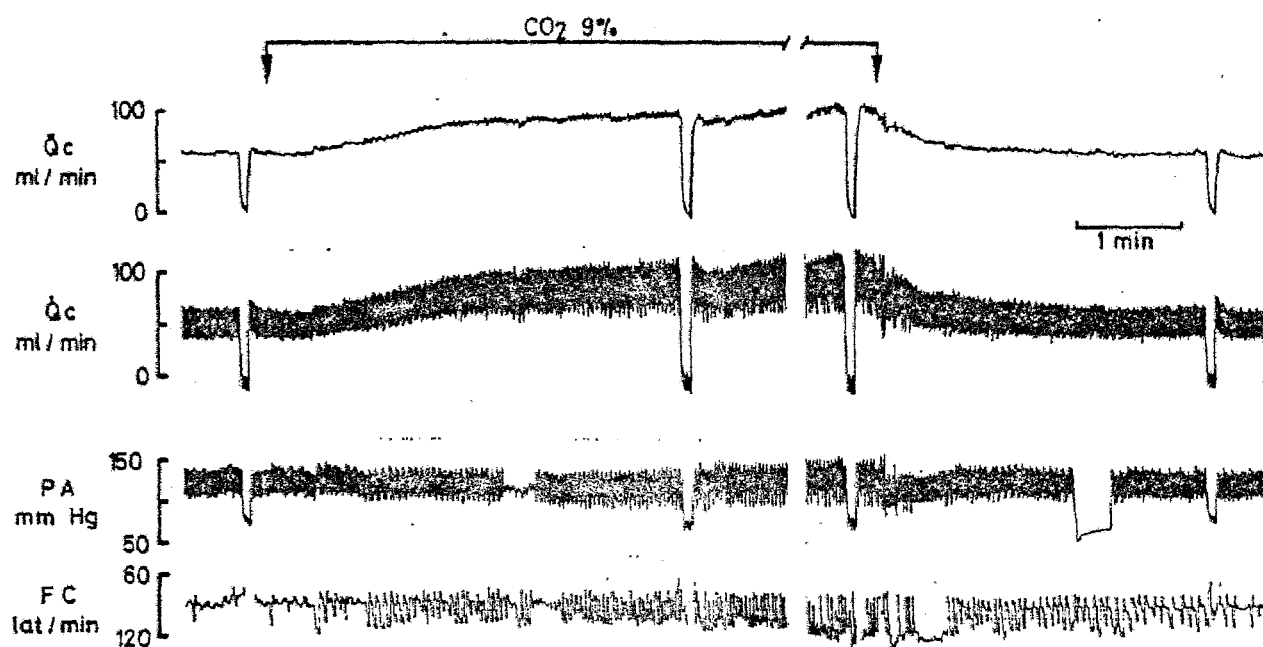


Figura 5. Registro correspondiente al flujo sanguíneo cerebral medio (\bar{Q}_c) y pulsátil (\dot{Q}_c), presión arterial (PA) y frecuencia cardíaca (FC) antes, durante y después de la inhalación de CO_2 al 9% en aire, en una cabra despierta. Las deflexiones del \bar{Q}_c , \dot{Q}_c y PA corresponden a la oclusión de la arteria carótida externa para indicar el flujo cero

percapnia) fue de 88 ± 6.4 lat/min. Esta variación en la frecuencia cardíaca no es estadísticamente significativa. La Tabla 1 resume los valores del flujo sanguíneo cerebral, presión arterial media y frecuencia cardíaca en 16 cabras antes y durante los efectos del anhídrido carbónico.

Durante la respiración de la mezcla gaseosa se produjo una marcada acidosis. Los valores del pH, pCO_2 y pO_2 medidos en sangre arterial de 20 cabras, antes y durante la inhalación de CO_2 , están indicados en la Tabla 2.

2.- Efectos de la estimulación eléctrica del nervio simpático cervical sobre el flujo sanguíneo cerebral, antes y durante la inhalación de CO_2 .

La estimulación eléctrica del simpático cervical se realizó mediante estímulos de 1 mseg de duración, a voltaje supramáximo, con frecuencias de 0.3-12 cps, durante 30 seg. En todos los experimentos realizados, dicho estímulo produjo una reducción del flujo sanguíneo cerebral que dependía de la frecuencia utilizada. La estimulación eléctrica a 12 cps produjo una disminución del flujo sanguíneo cerebral de un hemisferio de 28 ± 1.2 ml/min sobre un flujo control de 65 ± 3.3 ml/min. En ninguno de los experimentos realizados la estimulación eléc-

Tabla 1. Efectos de la inhalación de CO₂ al 9% en aire sobre el flujo sanguíneo cerebral (FSC), presión arterial media (PAM) y frecuencia cardiaca (FC)

	<u>NORMOCAPNIA</u>	<u>HIPERCAPNIA</u>
* FSC ml/min.100g	126 ± 6.2	213 ± 13.0
* PAM mm Hg	102 ± 1.3	113 ± 1.2
FC lat/min	77 ± 5.0	88 ± 6.4

Los valores representan la media ± el error standard obtenidos en 16 cabras.

* Las diferencias entre los valores obtenidos durante normocapnia e hipercapnia son estadísticamente significativas (p < 0.001)

Tabla 2. Valores de pH, presión parcial de oxígeno (pO₂) y presión parcial de anhídrido carbónico (pCO₂) obtenidos antes y durante la inhalación de CO₂ al 9% en aire.

	<u>NORMOCAPNIA</u>	<u>HIPERCAPNIA</u>
pH	7.41 ± 0.01	7.26 ± 0.01
pO ₂	78 ± 1.80	97 ± 2.41
pCO ₂	33 ± 1.32	50 ± 0.94

Los valores corresponden a la media ± el error standard obtenidos en 20 cabras. Las diferencias entre los valores de pH, pO₂ y pCO₂ durante normocapnia e hipercapnia son estadísticamente significativas (p < 0.05)

trica del simpático cervical produjo modificaciones significativas en la presión arterial ni en el frecuencia cardiaca.

Las reducciones del flujo sanguíneo cerebral producidas por la estimulación simpática durante la hipercapnia fueron significativamente menores ($p < 0.05$) a las producidas durante normocapnia. La estimulación simpática durante la inhalación de CO_2 , para la mayor frecuencia utilizada (12 cps), produjo una reducción del flujo sanguíneo cerebral de un hemisferio de 22 ± 1.9 ml/min sobre un flujo basal de 97 ± 7.0 ml/min.

La Figura 6 es un registro que muestra los efectos de la estimulación eléctrica simpática sobre el flujo sanguíneo cerebral durante normocapnia e hipercapnia obtenidos en el mismo animal.

La Tabla 3 resume los datos obtenidos en 12 experimentos realizados en 5 cabras.

La Figura 7 representa las curvas correspondientes a las variaciones del flujo sanguíneo cerebral debidas a la estimulación simpática antes y durante la inhalación de CO_2 .

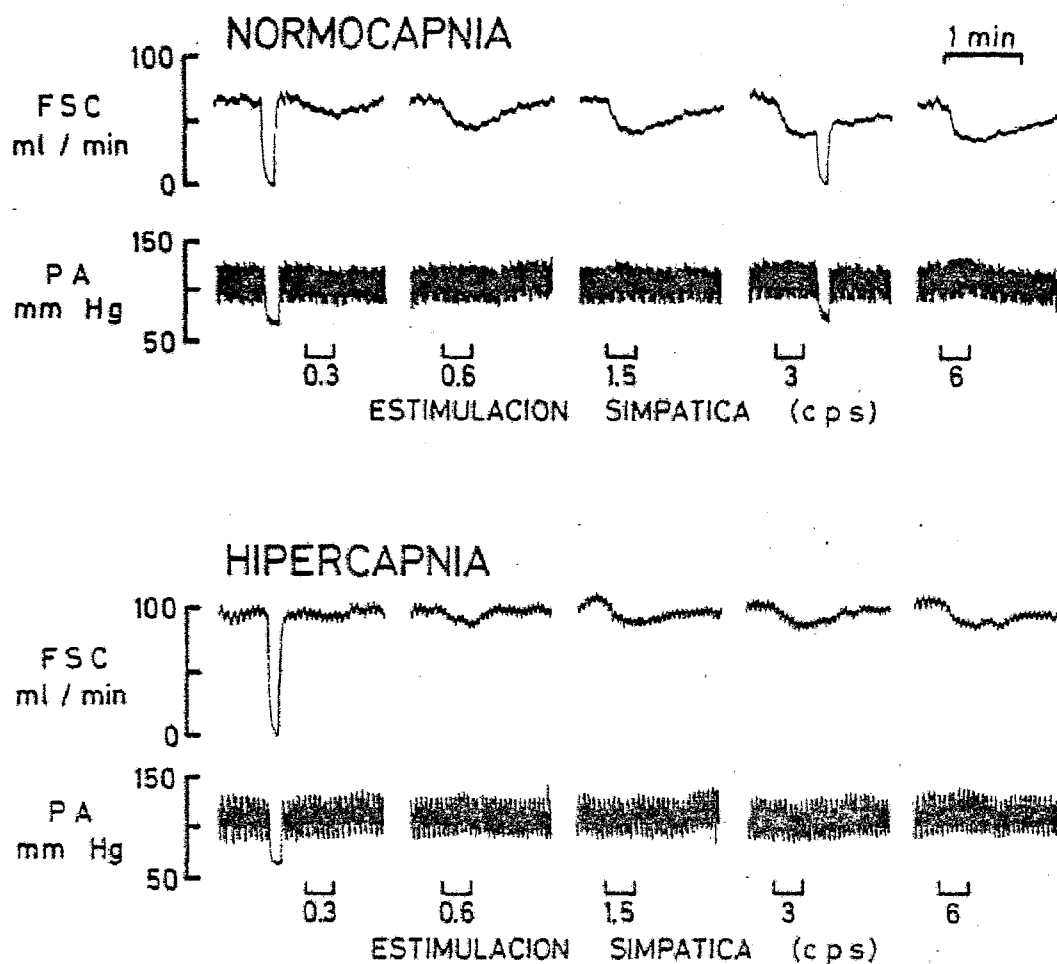


Figura 6. Registro de los efectos de la estimulación eléctrica del nervio simpático cervical sobre el flujo sanguíneo de un hemisferio cerebral (FSC) y la presión arterial (PA) durante normocapnia e hipercapnia

Tabla 3. Efectos de la hipercapnia sobre la respuesta del flujo sanguíneo cerebral (ml/min) a la estimulación eléctrica del nervio simpático cervical

FSC en normocapnia = 65 ± 3.3 ml/min
 FSC en hipercapnia = 97 ± 7.0 ml/min

<u>ESTIMULO (cps)</u>	<u>REDUCCION FSC (ml/min)</u>	
	<u>NORMOCAPNIA</u>	<u>HIPERCAPNIA</u>
0.3	8 ± 0.9	3 ± 1.0
0.7	13 ± 1.4	6 ± 0.7
1.5	17 ± 1.4	11 ± 1.2
3	20 ± 0.8	14 ± 1.0
6	23 ± 0.8	18 ± 1.0
12	28 ± 1.2	22 ± 1.9

FSC = Flujo sanguíneo de un hemisferio cerebral. Las reducciones del FSC representan la media \pm el error standard. Las diferencias entre los valores obtenidos durante normocapnia e hipercapnia son estadísticamente significativas ($p < 0.05$)

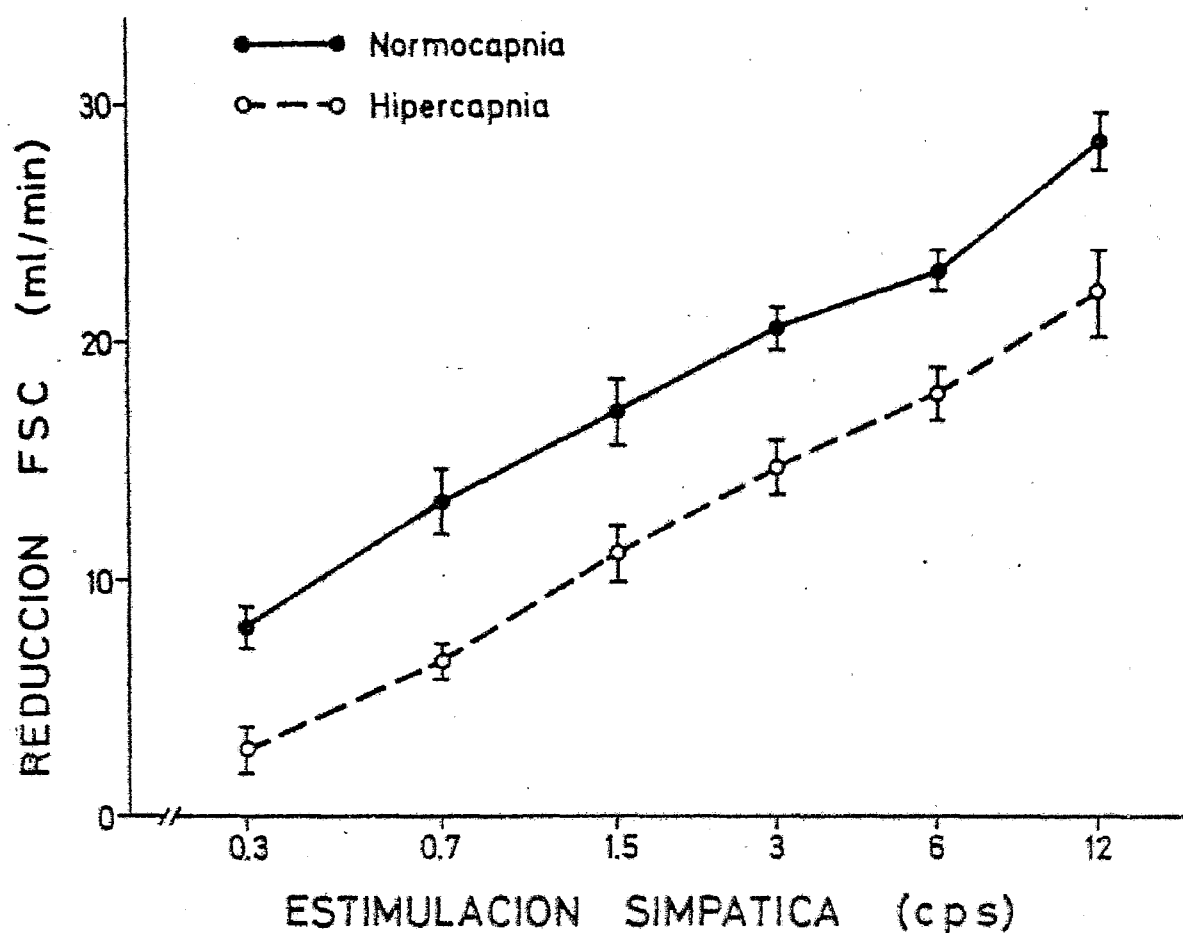


Figura 7. Efectos de la estimulación simpática cervical sobre el flujo sanguíneo de un hemisferio cerebral (FSC) durante normocapnia e hipercapnia. Los valores del FSC están expresados en ml/min y representan la media \pm el error standard. Las diferencias entre los valores durante normocapnia e hipercapnia son estadísticamente significativas ($p < 0.05$)

3.- Efectos de la tiramina sobre el flujo sanguíneo cerebral, antes y durante la inhalación de CO₂.

En 8 experimentos realizados en 6 cabras, se administró tiramina (50-500 µg) directamente en la circulación cerebral, antes y durante la inhalación de CO₂.

La tiramina produjo una disminución del flujo sanguíneo cerebral dependiente de la dosis administrada. En condiciones normales, la dosis máxima utilizada (500 µg) produjo una reducción del flujo sanguíneo cerebral de un hemisferio de 20 ± 2.1 ml/min sobre un flujo basal de 63 ± 1.8 ml/min.

Los efectos de la tiramina sobre el flujo sanguíneo cerebral cuando se administró 5-7 minutos después de iniciada la inhalación de CO₂ fueron significativamente menores ($p < 0.01$) a los obtenidos durante normocapnia. Durante la hipercapnia, la dosis de 500 µg de tiramina produjo una reducción del flujo sanguíneo cerebral de un hemisferio de 12 ± 2.0 ml/min sobre un flujo de 109 ± 8.9 ml/min.

La tiramina, en las dosis utilizadas, no produjo cambios significativos en las variables sistémicas.

En la Figura 8 pueden observarse los efectos de la tiramina sobre el flujo sanguíneo cerebral en un animal en condiciones normales (normocapnia) y durante la inha-

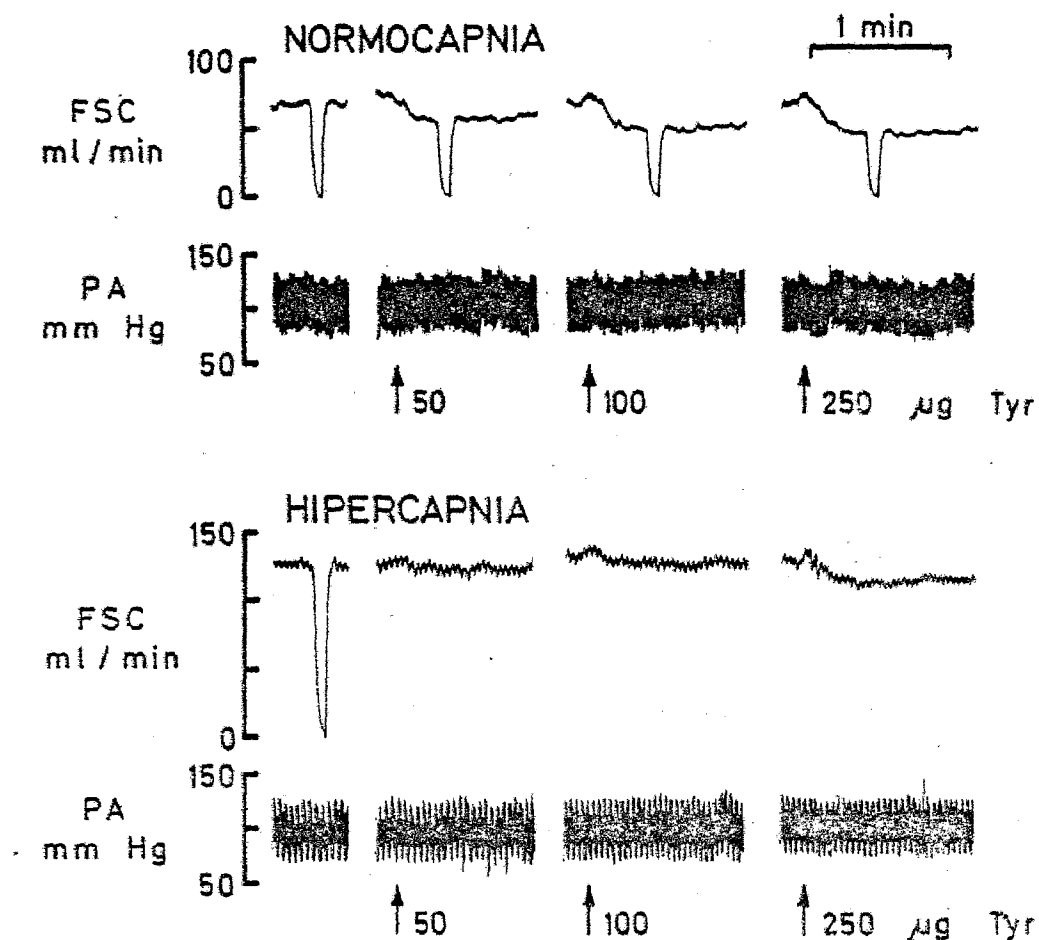


Figura 8. Registro de los efectos de la tiramina (Tyr) sobre el flujo sanguíneo de un hemisferio cerebral (FSC) y la presión arterial (PA) durante normocapnia e hipercapnia

lación de CO_2 .

La Tabla 4 y la Figura 9 resumen los resultados obtenidos en 8 experimentos realizados en 6 cabras.

4.- Efectos de la noradrenalina sobre el flujo sanguíneo cerebral, antes y durante la inhalación de CO_2 .

La administración de noradrenalina (0.3-9 μg) directamente en la arteria maxilar interna, se llevó a cabo en 6 experimentos en 4 cabras. En todos los experimentos la noradrenalina fue administrada antes y durante la inhalación de 9% de CO_2 en aire.

La noradrenalina, administrada en condiciones normales (normocapnia) produjo una reducción del flujo sanguíneo cerebral de un hemisferio que dependía de la dosis administrada. Esta reducción para la dosis máxima utilizada (9 μg) fue de 26 ± 1.0 ml/min sobre un flujo basal de 66 ± 4.3 ml/min.

Durante la hipercapnia la noradrenalina se inyectó cuando el CO_2 estaba produciendo los efectos máximos sobre el flujo sanguíneo cerebral, los cuales se alcanzaban a los 4-5 minutos de iniciada la inhalación de la mezcla gaseosa. En estas condiciones, la reducción del flujo sanguíneo cerebral de un hemisferio producida por 9 μg de noradrenalina fue de 16 ± 2.2 ml/min sobre un

Tabla 4. Efectos de la tiramina sobre el flujo sanguíneo cerebral (ml/min) durante normocapnia e hipercapnia

FSC en normocapnia = 63 ± 1.8 ml/min
 FSC en hipercapnia = 109 ± 8.9 ml/min

<u>TIRAMINA (μg)</u>	<u>REDUCCION FSC (ml/min)</u>	
	<u>NORMOCAPNIA</u>	<u>HIPERCAPNIA</u>
50	9 ± 1.1	2 ± 1.2
100	14 ± 0.8	5 ± 1.3
250	18 ± 1.2	10 ± 1.7
500	20 ± 2.1	12 ± 2.0

FSC = Flujo sanguíneo de un hemisferio cerebral. Las reducciones del FSC representan la media \pm el error standard. Las diferencias entre los valores durante normocapnia e hipercapnia son estadísticamente significativas ($p < 0.01$)

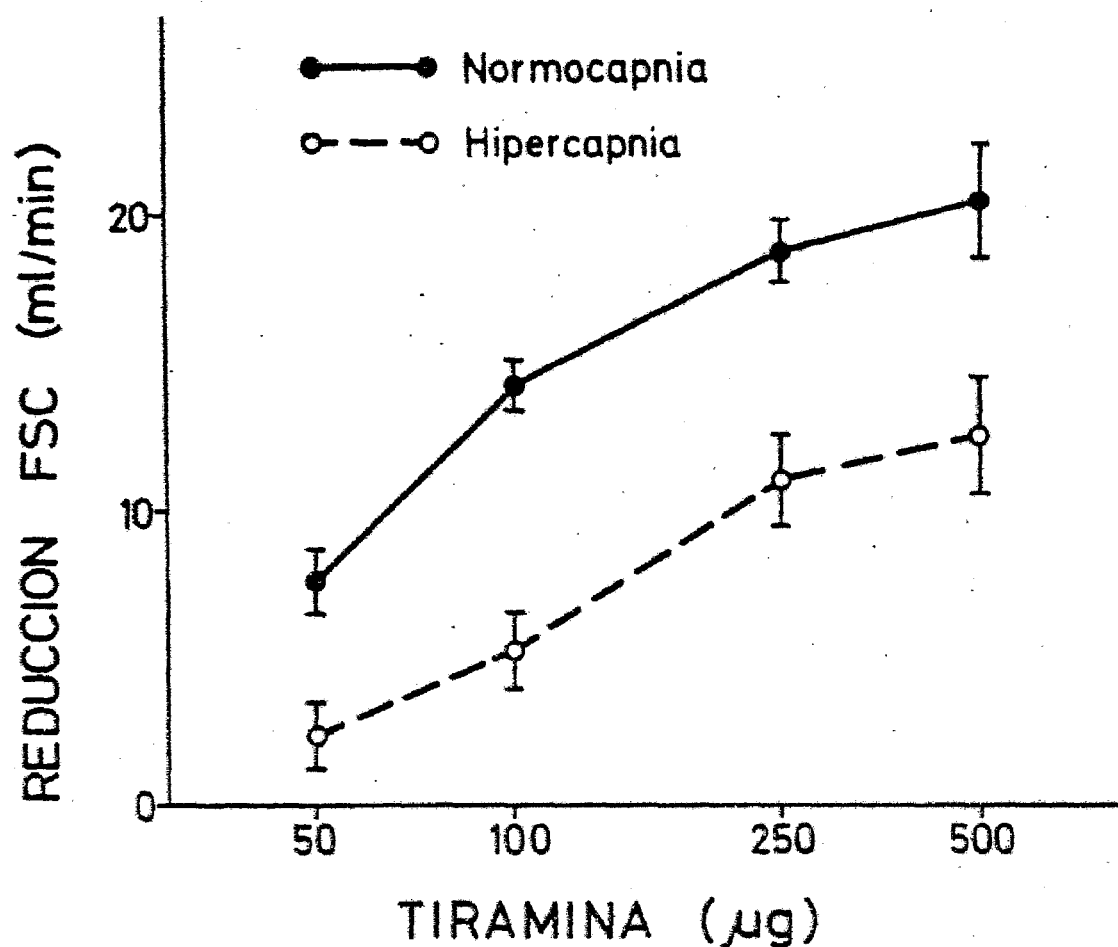


Figura 9. Resumen de los efectos de la tiramina sobre el flujo sanguíneo de un hemisferio cerebral (FSC) durante normocapnia e hipercapnia. Los valores representan la media \pm el error standard. Las diferencias entre los valores durante normocapnia e hipercapnia son estadísticamente significativas ($p < 0.01$)

flujo de 117 ± 12.0 ml/min. La reducción del flujo sanguíneo cerebral producida por la noradrenalina cuando se administró durante la inhalación de CO_2 (hipercapnia) es significativamente menor ($p < 0.05$) a la producida durante la normocapnia.

La noradrenalina, en las dosis empleadas, no produjo cambios significativos en las variables sistémicas (presión arterial y frecuencia cardíaca) en los animales con normocapnia o hipercapnia.

La Figura 10 muestra un registro en el que pueden observarse los efectos de la noradrenalina sobre el flujo sanguíneo cerebral y presión arterial sistémica, antes y durante los efectos del CO_2 .

La Tabla 5 y la Figura 11 resumen los efectos de la noradrenalina sobre el flujo sanguíneo cerebral obtenidos en 4 cabras, antes y durante la inhalación de CO_2 .

5.- Efectos del isoproterenol sobre el flujo sanguíneo cerebral, antes y durante la inhalación de CO_2 .

Dosis crecientes de isoproterenol ($0.03-1 \mu\text{g}$) fueron administradas directamente en la arteria maxilar interna. En todos los experimentos el isoproterenol produjo un incremento del flujo sanguíneo cerebral dependiente de la dosis administrada. En las cabras en condiciones

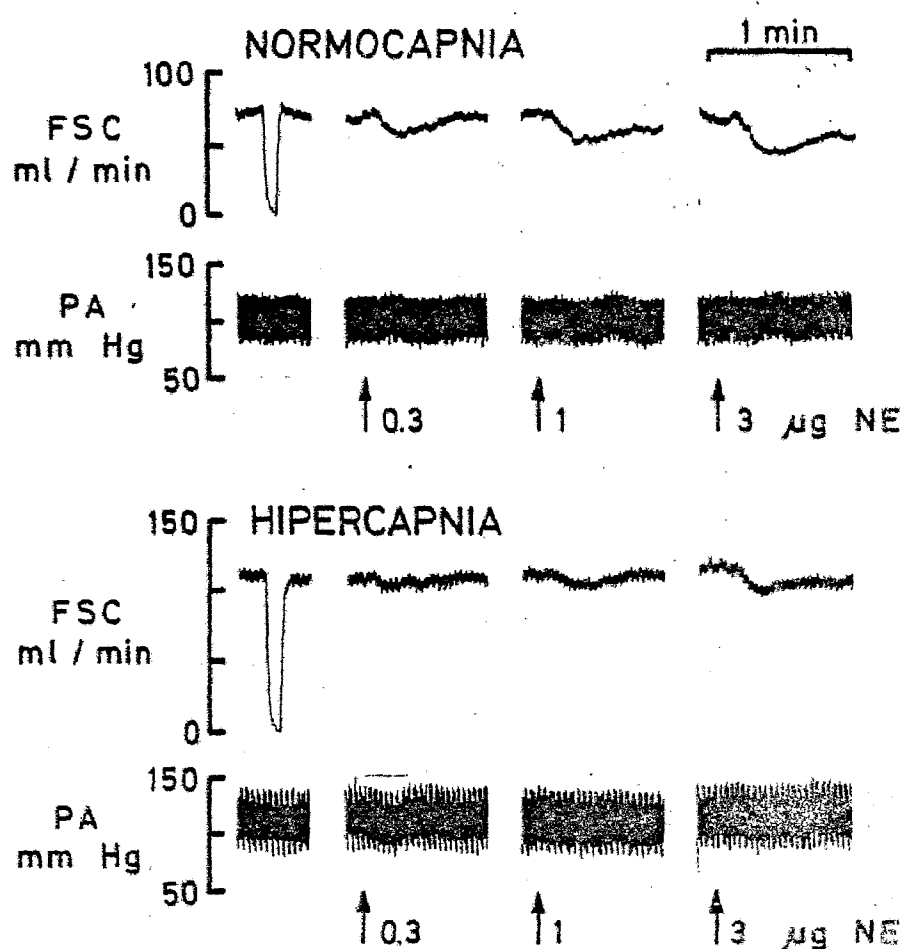


Figura 10. Registro de los efectos de la noradrenalina (NE) sobre el flujo sanguíneo de un hemisferio cerebral (FSC) y la presión arterial (PA) durante normocapnia e hipercapnia

Tabla 5. Reducción del flujo sanguíneo cerebral (ml/min) producida por la noradrenalina (μ g) durante normocapnia e hipercapnia

FSC en normocapnia = 66 ± 4.3 ml/min
 FSC en hipercapnia = 117 ± 12.0 ml/min

<u>NORADRENALINA (μg)</u>	<u>REDUCCION FSC (ml/min)</u>	
	<u>NORMOCAPNIA</u>	<u>HIPERCAPNIA</u>
0.3	10 ± 0.6	3 ± 1.1
1	16 ± 1.2	7 ± 1.9
3	22 ± 1.3	12 ± 1.3
9	26 ± 1.0	16 ± 2.2

FSC = Flujo sanguíneo de un hemisferio cerebral. Las reducciones del FSC representan la media \pm el error standard. Las diferencias entre los valores obtenidos durante normocapnia e hipercapnia son estadísticamente significativas ($p < 0.05$)

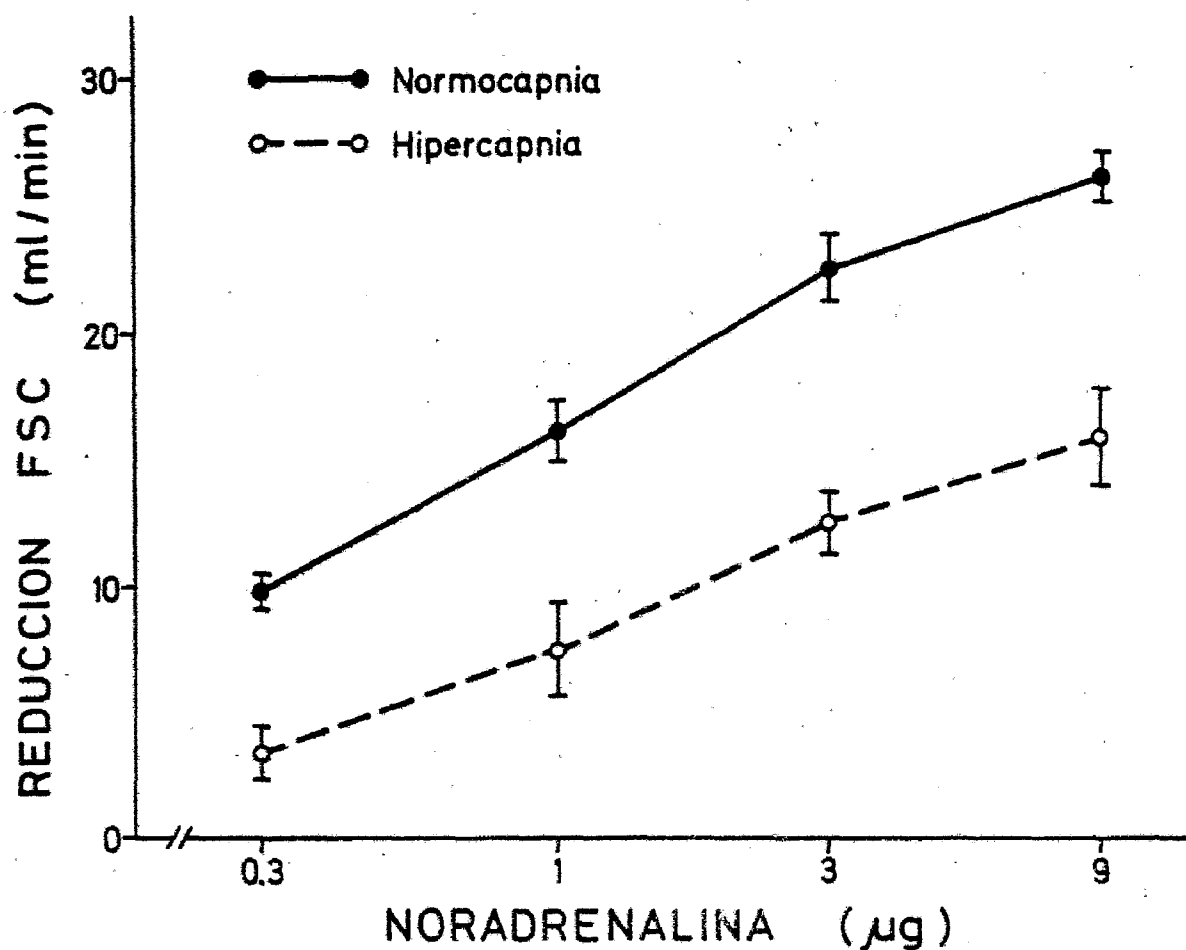


Figura 11. Efectos de la hipercapnia sobre la reducción del flujo sanguíneo de un hemisferio cerebral (ml/min) producida por la noradrenalina. La diferencia entre los valores obtenidos durante normocapnia e hipercapnia es estadísticamente significativa ($p < 0.05$) para todas las dosis de noradrenalina

normales el aumento del flujo sanguíneo de un hemisferio cerebral producido por la administración de 1 μ g de isoproterenol fue de 31 ± 4.8 ml/min sobre un flujo basal de 64 ± 6.9 ml/min.

El isoproterenol, en las dosis utilizadas no produjo cambios en las variables sistémicas. Con la dosis de 1 μ g de isoproterenol aumentó la frecuencia cardiaca como consecuencia de su acción sobre los beta-receptores cardiacos, pero este efecto apareció siempre después de que se pusiera de manifiesto la acción del isoproterenol sobre los vasos cerebrales.

En los animales que estaban respirando la mezcla gaseosa, los efectos del isoproterenol sobre el flujo sanguíneo cerebral son significativamente menores ($p < 0.05$) a los producidos durante la normocapnia. Durante la hipercapnia, 1 μ g de isoproterenol aumentó el flujo sanguíneo cerebral de un hemisferio 19 ± 3.1 ml/min sobre un flujo sanguíneo cerebral basal de 98 ± 8.8 ml/min.

La Figura 12 muestra un registro en el que se ven los efectos del isoproterenol sobre el flujo sanguíneo cerebral antes y durante los efectos del CO_2 .

La Tabla 6 y la Figura 13 resumen los efectos del isoproterenol sobre el flujo sanguíneo cerebral en 10

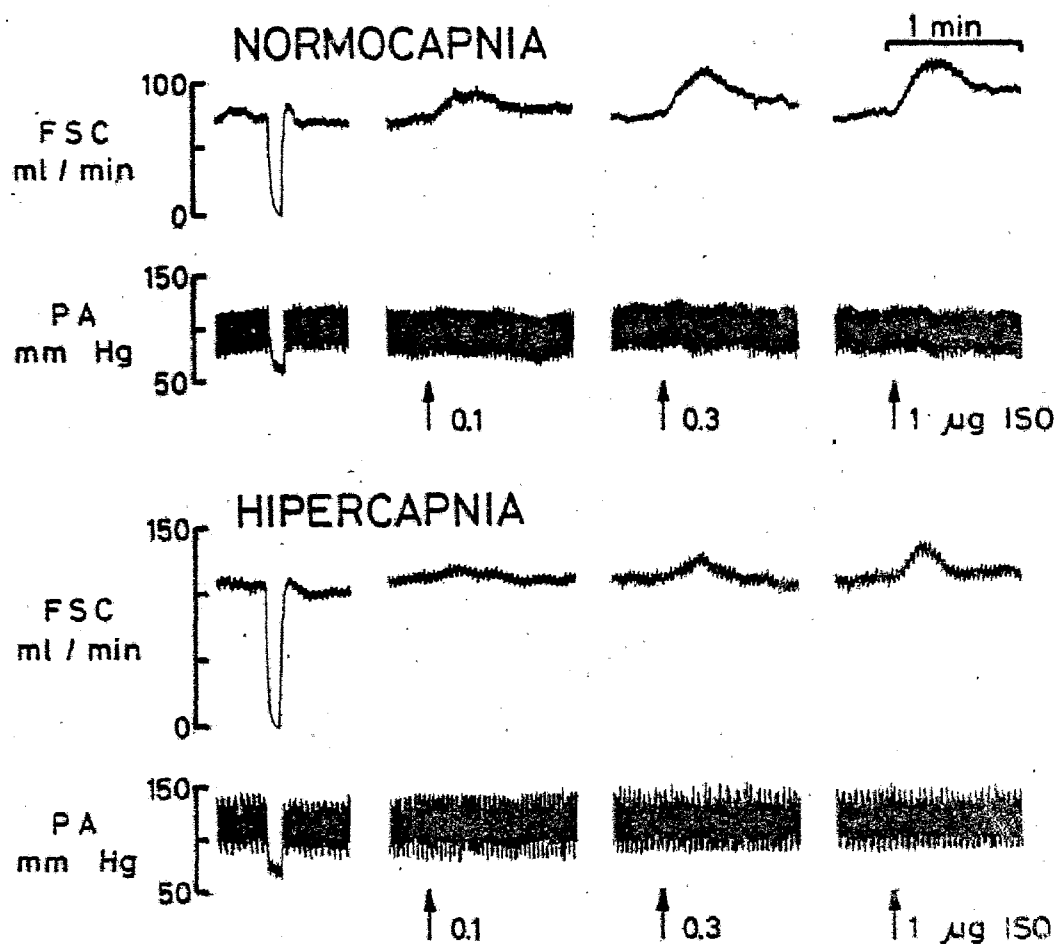


Figura 12. Registro de los efectos del isoproterenol (ISO) sobre el flujo sanguíneo de un hemisferio cerebral (FSC) y la presión arterial (PA) durante normocapnia e hipercapnia

Tabla 6. Incremento del flujo sanguíneo cerebral (ml/min) producido por el isoproterenol durante normocapnia e hipercapnia

FSC en normocapnia = 64 ± 6.9 ml/min
 FSC en hipercapnia = 98 ± 8.8 ml/min

<u>ISOPROTERENOL (μg)</u>	<u>INCREMENTO FSC (ml/min)</u>	
	<u>NORMOCAPNIA</u>	<u>HIPERCAPNIA</u>
0.03	8 ± 1.8	2 ± 1.1
0.1	17 ± 2.5	6 ± 0.9
0.3	23 ± 3.1	12 ± 2.1
1	31 ± 4.8	19 ± 3.1

FSC = Flujo sanguíneo de un hemisferio cerebral. Los incrementos del FSC representan la media \pm el error standard. Las diferencias entre los valores durante normocapnia e hipercapnia son estadísticamente significativas ($p < 0.05$)

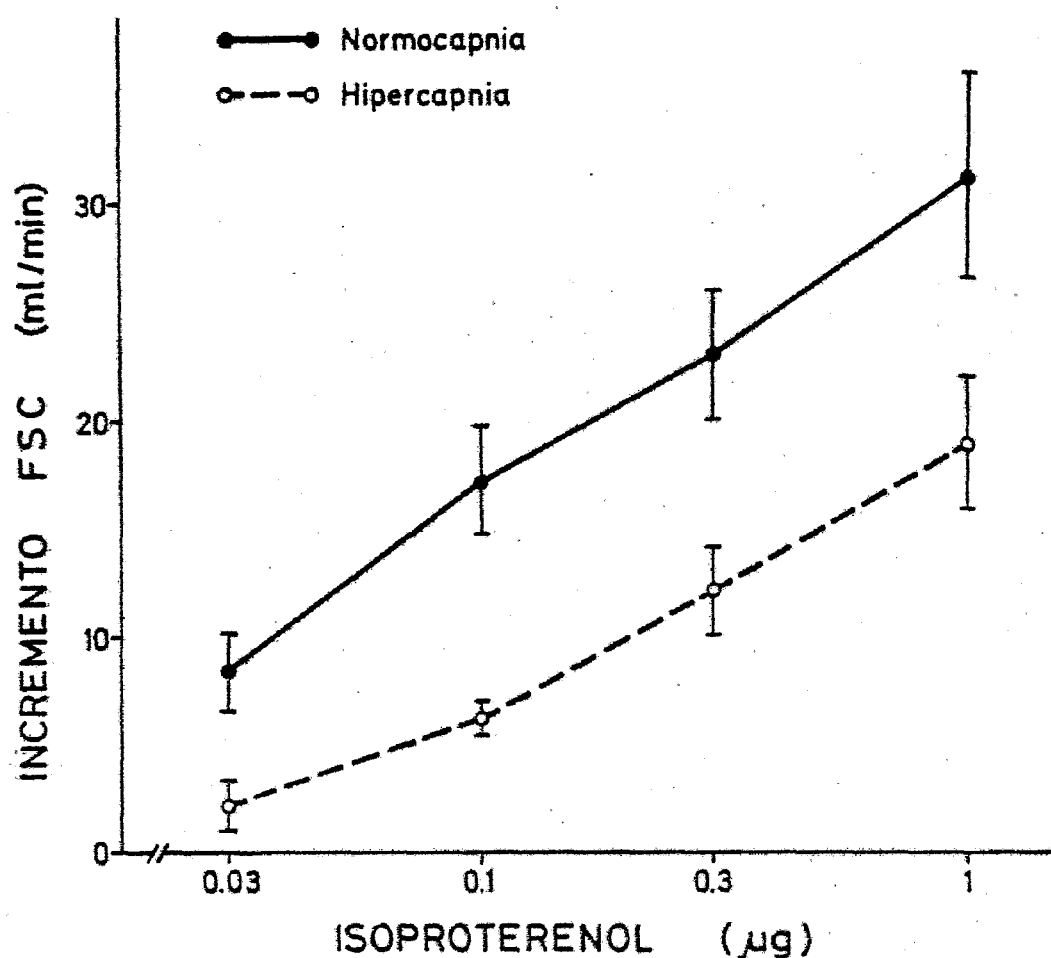


Figura 13. Incrementos del flujo sanguíneo de un hemisferio cerebral producidos por el isoproterenol durante normocapnia e hipercapnia. Los valores representan la media \pm el error standard. Las diferencias entre los valores durante normocapnia e hipercapnia son estadísticamente significativas ($p < 0.05$)

experimentos realizados en 5 cabras, durante la normocapnia y durante la hipercapnia.

6.- Efectos de la acetilcolina sobre el flujo sanguíneo cerebral, antes y durante la inhalación de CO₂.

La acetilcolina (0.03-3 µg) administrada directamente en la circulación cerebral, produjo un incremento del flujo sanguíneo cerebral en los animales en condiciones normales. El aumento del flujo era dependiente de las dosis de acetilcolina utilizadas. Las dosis de 3 µg de acetilcolina produjo un aumento del flujo sanguíneo cerebral de un hemisferio de 38 ± 2.6 ml/min sobre un flujo sanguíneo cerebral basal de 67 ± 1.2 ml/min.

La acetilcolina, en las dosis empleadas, no modificó significativamente las variables sistémicas.

Cuando los animales estaban en hipercapnia, los efectos de la acetilcolina sobre el flujo sanguíneo cerebral eran significativamente menores ($p < 0.005$) a los producidos durante normocapnia. Durante la hipercapnia, el flujo sanguíneo cerebral de un hemisferio era de 117 ± 8.2 ml/min y en estas condiciones, la máxima dosis empleada de acetilcolina (3 µg) produjo un aumento del flujo sanguíneo cerebral de 22 ± 2.9 ml/min.

La Figura 14 muestra un registro de los efectos

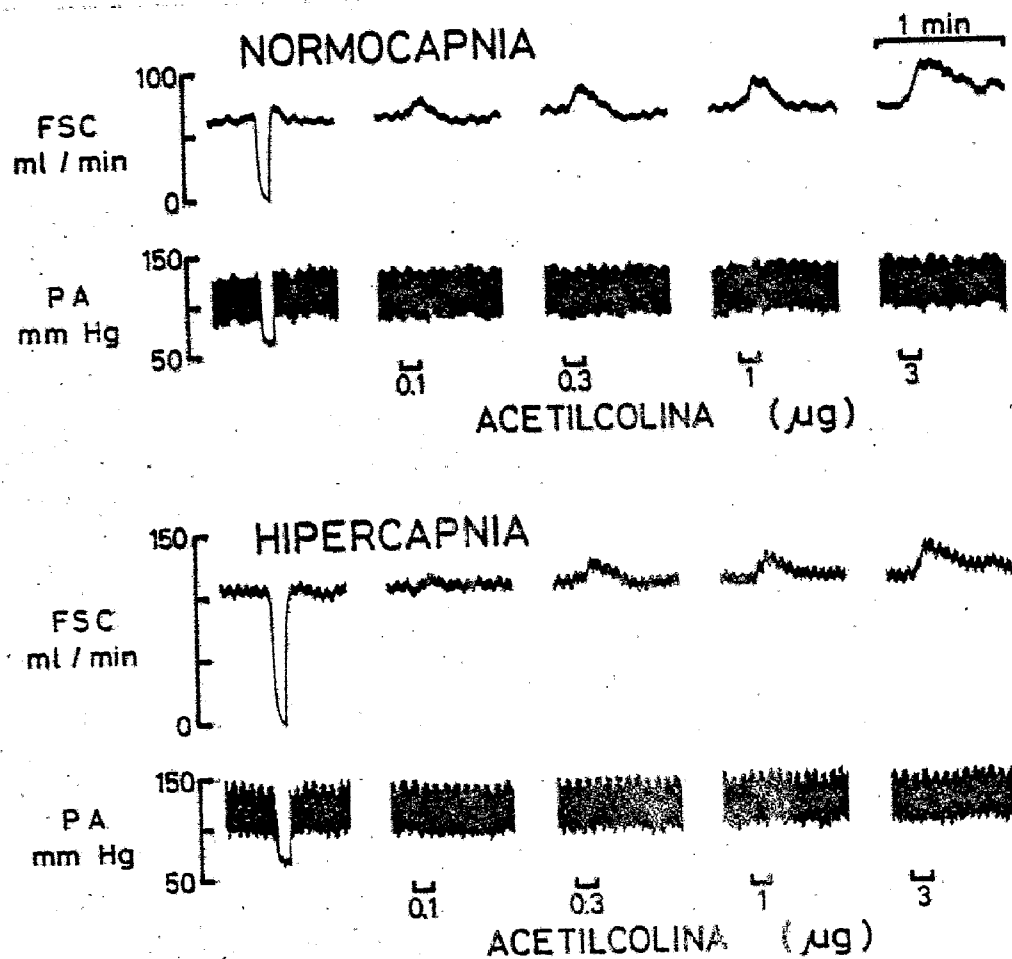


Figura 14. Registro de los efectos de la acetilcolina sobre el flujo sanguíneo de un hemisferio cerebral (FSC) y la presión arterial (PA) durante normocapnia e hipercapnia

de la acetilcolina sobre el flujo sanguíneo cerebral de una cabra, antes y durante la respiración de la mezcla de gases.

La Tabla 7 y la Figura 15 resumen los efectos de la acetilcolina sobre el flujo sanguíneo cerebral de 4 cabras con gasometría normal y durante la acidosis producida por la inhalación del CO_2 .

7.- Efectos de la histamina sobre el flujo sanguíneo cerebral, antes y durante la inhalación de CO_2 .

En 8 experimentos realizados en 4 cabras despiertas, se administró histamina (0.1-9 μg) directamente en el lecho vascular cerebral. En todos los experimentos, la histamina produjo un incremento del flujo sanguíneo cerebral sin alterar la presión arterial ni la frecuencia cardíaca. Los efectos de la histamina fueron dependientes de la dosis administrada.

Durante la inhalación del CO_2 los efectos dilatadores de la histamina fueron significativamente menores ($p < 0.01$) a los obtenidos en los animales con normocapnia. Mientras que durante la normocapnia, 9 μg de histamina produjeron un aumento del flujo sanguíneo de un hemisferio cerebral de 33 ± 4.7 ml/min sobre un flujo basal de 66 ± 5.3 ml/min, durante la hipercapnia la misma do-

Tabla 7. Incremento del flujo sanguíneo cerebral (ml/min) producido por la acetilcolina durante normocapnia e hipercapnia

FSC en normocapnia = 67 ± 1.2 ml/min
 FSC en hipercapnia = 117 ± 8.2 ml/min

<u>ACETILCOLINA (μg)</u>	<u>INCREMENTO FSC (ml/min)</u>	
	<u>NORMOCAPNIA</u>	<u>HIPERCAPNIA</u>
0.03	13 ± 3.2	2 ± 1.4
0.1	18 ± 2.5	4 ± 1.7
0.3	24 ± 2.3	11 ± 1.6
1	28 ± 2.3	13 ± 1.9
3	38 ± 2.6	22 ± 2.9

FSC = Flujo sanguíneo de un hemisferio cerebral. Los incrementos del FSC corresponden a la media \pm el error standard. Las diferencias entre los valores durante normocapnia e hipercapnia son estadísticamente significativas ($p < 0.005$)



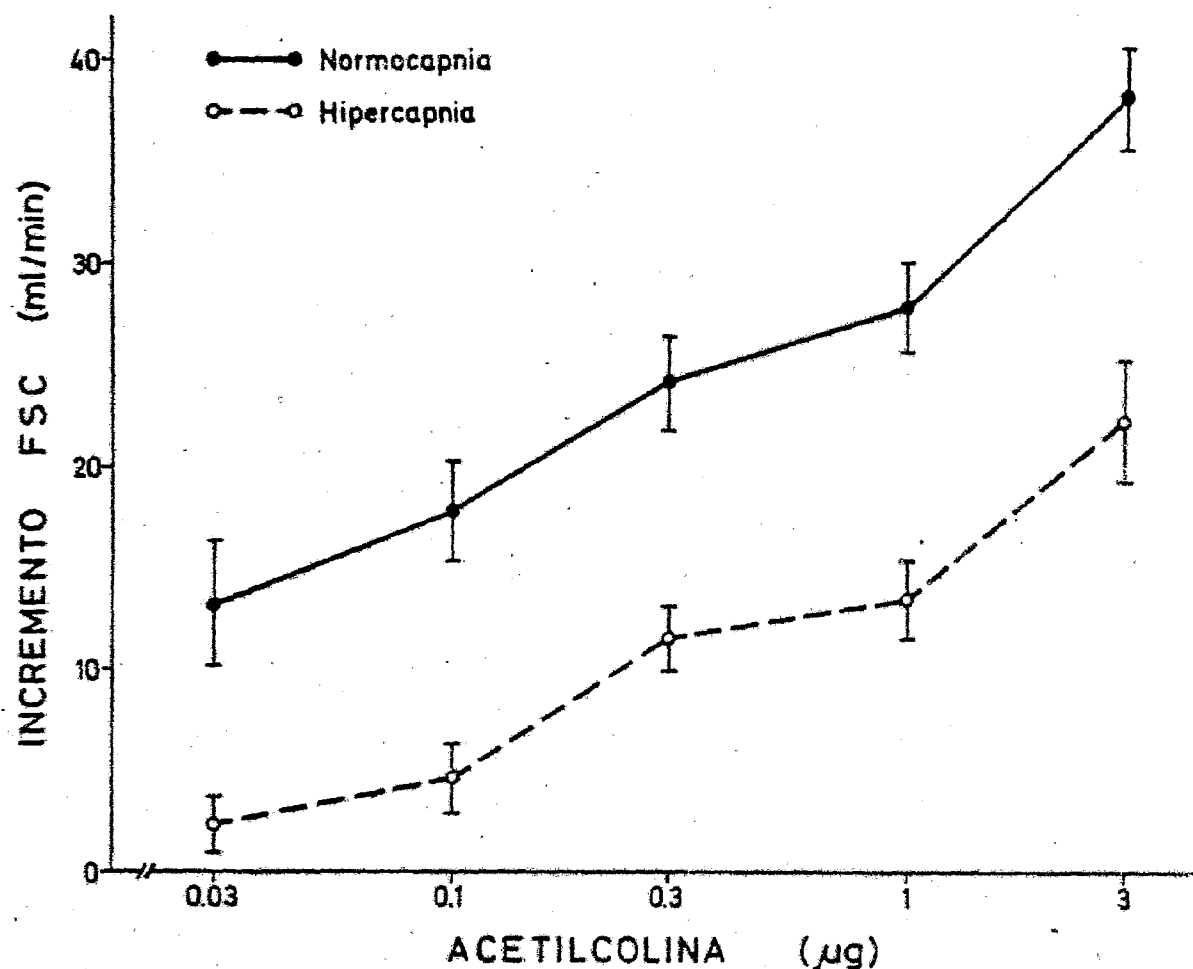


Figura 15. Resumen de los efectos de la acetilcolina sobre el flujo sanguíneo de un hemisferio cerebral (FSC) durante normocapnia e hipercapnia. Las diferencias entre los valores durante normocapnia e hipercapnia son estadísticamente significativas ($p < 0.005$)

sis de histamina solo aumentó el flujo sanguíneo cerebral en 19 ± 3.7 ml/min sobre un flujo de 114 ± 11.9 ml/min.

La Figura 16 corresponde a un registro en donde pueden verse los efectos de distintas dosis de histamina sobre el flujo sanguíneo cerebral, antes y durante la inhalación de la mezcla de gases.

La Tabla 8 y la Figura 17 son un resumen de los efectos de la histamina sobre el flujo sanguíneo cerebral en todos los experimentos realizados.

8.- Efectos del diazóxido sobre el flujo sanguíneo cerebral, antes y durante la inhalación de CO₂.

En 15 experimentos realizados en 5 cabras se administró diazóxido (0.3-27 mg) directamente en la arteria maxilar interna. El diazóxido produjo siempre un aumento del flujo sanguíneo cerebral. La administración de 27 mg de diazóxido (dosis máxima utilizada) produjo un incremento del flujo sanguíneo cerebral de un hemisferio de 58 ± 5.9 ml/min a partir de un flujo basal de 57 ± 1.7 ml/min. La presión arterial y la frecuencia cardíaca no sufrieron modificaciones con las dosis de diazóxido utilizadas, excepto con la de 27 mg, que produjo un ligero descenso de la presión arterial y un aumento de la frecuencia cardíaca.

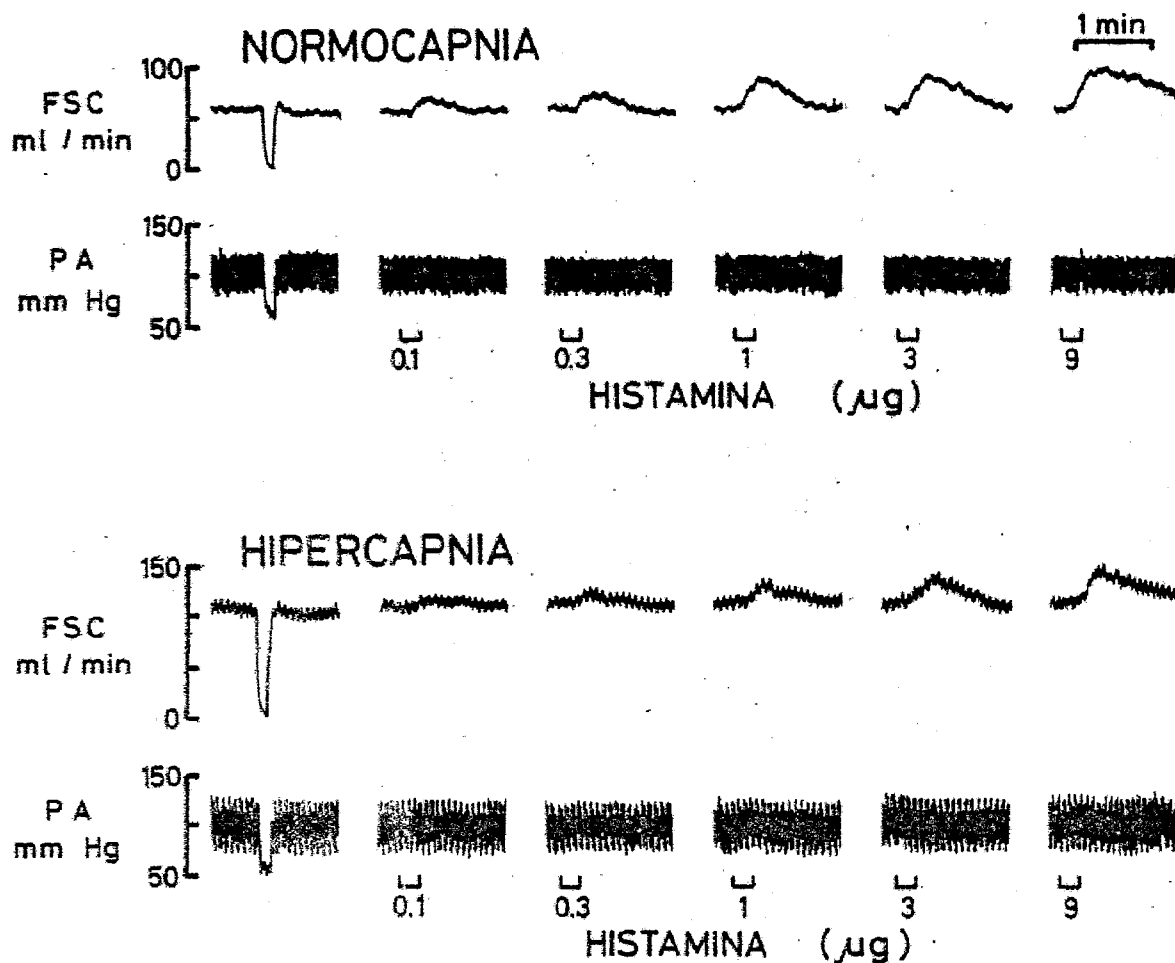


Figura 16. Registro de los efectos de la histamina sobre el flujo sanguíneo de un hemisferio cerebral (FSC) y la presión arterial (PA) durante normocapnia e hipercapnia.

Tabla 8. Efectos de la histamina sobre el flujo sanguíneo cerebral (ml/min) durante normocapnia e hipercapnia

FSC en normocapnia = 66 ± 5.3 ml/min
 FSC en hipercapnia = 114 ± 11.9 ml/min

<u>HISTAMINA (μg)</u>	<u>INCREMENTO FSC (ml/min)</u>	
	<u>NORMOCAPNIA</u>	<u>HIPERCAPNIA</u>
0.1	9 ± 1.0	3 ± 1.1
0.3	14 ± 1.8	6 ± 1.6
1	21 ± 3.1	10 ± 2.8
3	28 ± 4.0	15 ± 3.1
9	33 ± 4.7	19 ± 3.7

FSC = Flujo sanguíneo de un hemisferio cerebral. Los incrementos del FSC corresponden a la media \pm el error standard. Las diferencias entre los valores durante normocapnia e hipercapnia son estadísticamente significativas ($p < 0.001$)

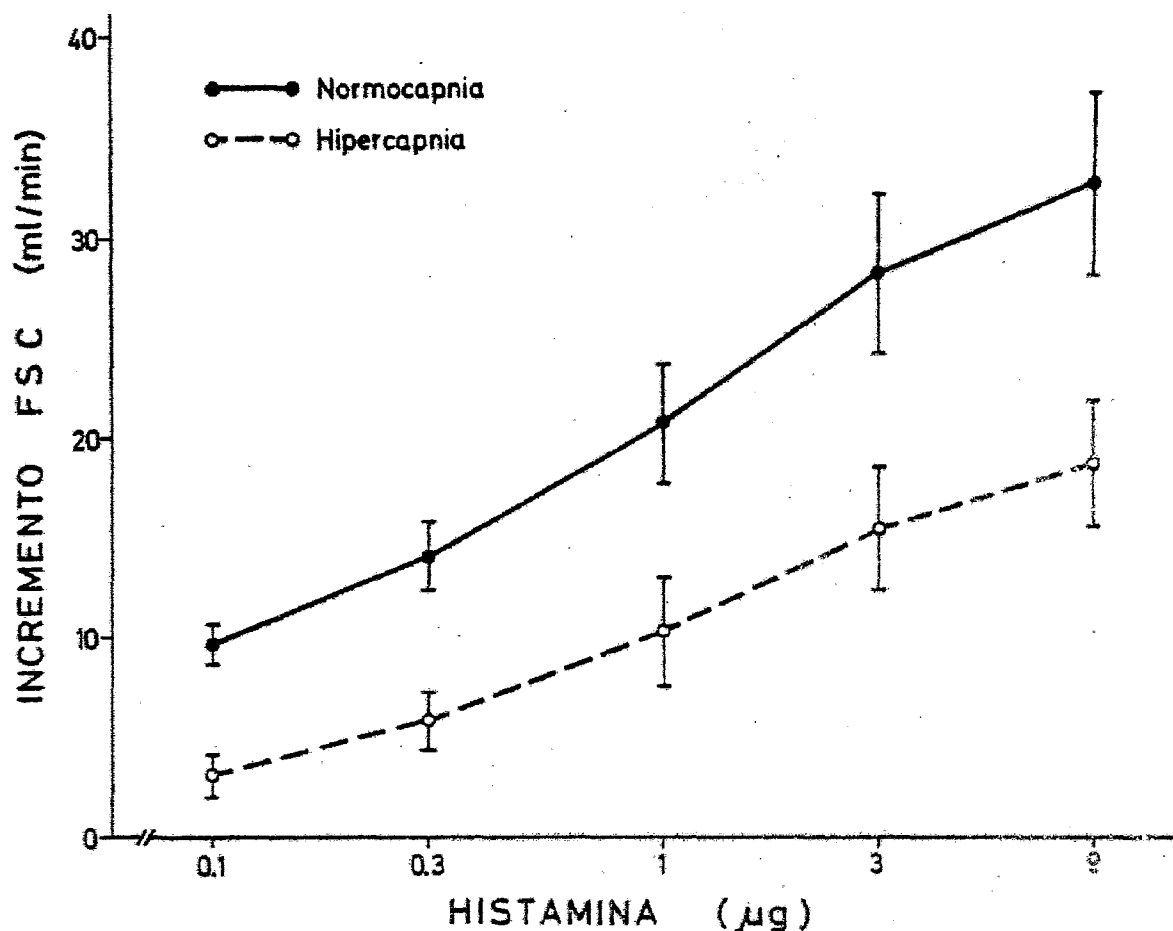


Figura 17. Efectos de la histamina sobre el flujo sanguíneo de un hemisferio cerebral durante normocapnia e hipercapnia. Los valores representan la media \pm el error standard. La diferencia entre los valores obtenidos durante normocapnia e hipercapnia es estadísticamente significativa ($p < 0.01$) para todas las dosis de histamina

En los animales con hipercapnia, el aumento del flujo sanguíneo cerebral producido por el diazóxido fue significativamente menor ($p < 0.05$) al producido durante normocapnia. Durante los efectos del CO_2 el flujo sanguíneo de un hemisferio cerebral era de 116 ± 12.2 ml/min y en estas condiciones, 27 mg de diazóxido aumentó dicho flujo sanguíneo solamente 34 ± 5.7 ml/min.

La Tabla 9 y la Figura 18 son un resumen de los efectos del diazóxido sobre el flujo sanguíneo cerebral en los 15 experimentos realizados.

9.- Efectos de la vasopresina sobre el flujo sanguíneo cerebral, antes y durante la inhalación de CO_2 .

La administración de vasopresina (1-30 mU) directamente en la circulación cerebral, produjo una disminución del flujo sanguíneo cerebral dependiente de la dosis. La reducción del flujo sanguíneo de un hemisferio cerebral cuando la vasopresina se administró durante normocapnia fue, para la dosis máxima utilizada (30 mU) de 13 ± 1.4 ml/min, siendo el flujo control de 62 ± 8.9 ml/min.

La vasopresina, en las dosis utilizadas, no produjo cambios en las variables sistémicas.

Durante la inhalación de CO_2 la administración

Tabla 9. Efectos del diazóxido sobre el flujo sanguíneo cerebral (ml/min) durante normocapnia e hipercapnia

FSC en normocapnia = 57 ± 1.7 ml/min
 FSC en hipercapnia = 116 ± 12.2 ml/min

<u>DIAZOXIDO (μg)</u>	<u>INCREMENTO FSC (ml/min)</u>	
	<u>NORMOCAPNIA</u>	<u>HIPERCAPNIA</u>
1	7 ± 0.7	1 ± 1.1
3	16 ± 1.2	8 ± 1.1
9	36 ± 2.6	18 ± 2.0
27	58 ± 5.9	34 ± 5.7

FSC = Flujo sanguíneo de un hemisferio cerebral. Los incrementos del FSC corresponden a la media \pm el error standard. Las diferencias entre los valores durante normocapnia e hipercapnia son estadísticamente significativas ($p < 0.05$)

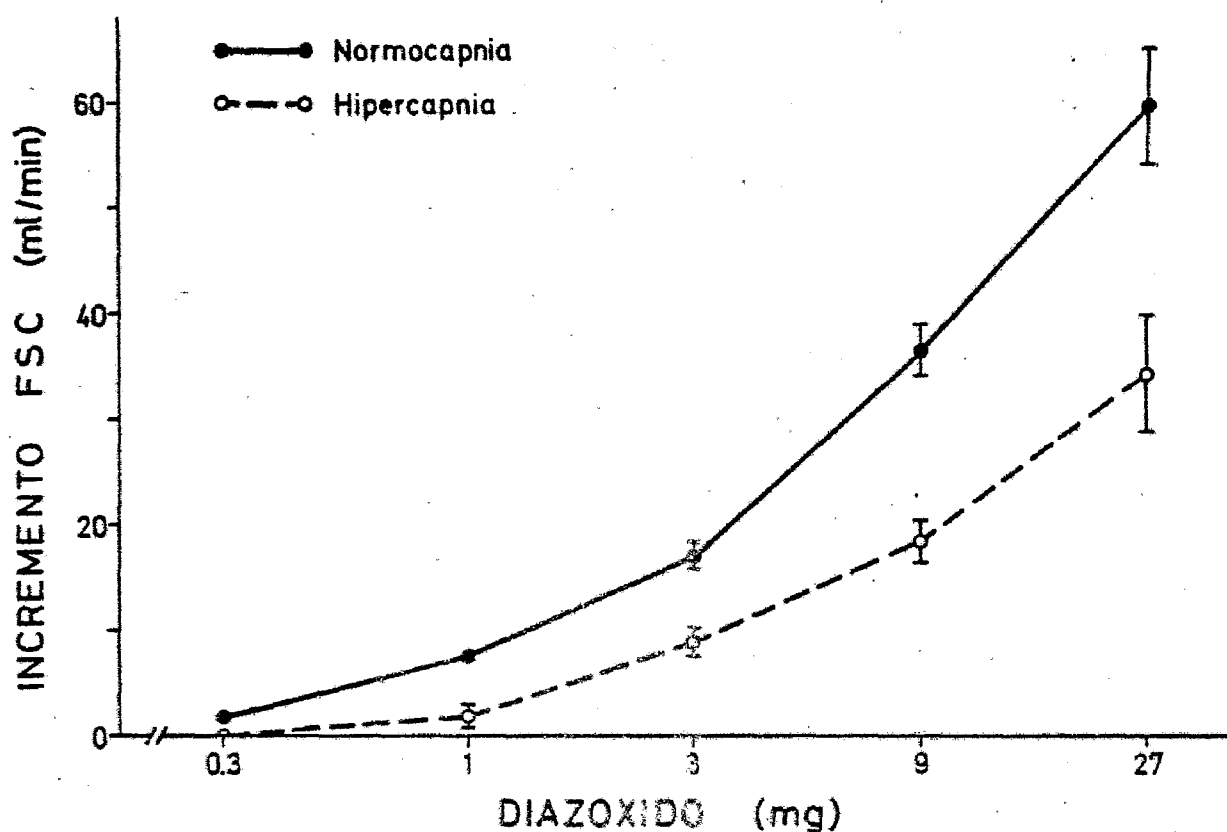


Figura 18. Efectos del diazóxido sobre el flujo sanguíneo de un hemisferio cerebral durante normocapnia e hipercapnia. Los valores representan la media \pm el error standard. Las diferencias entre los valores durante normocapnia e hipercapnia son estadísticamente significativas ($p < 0.05$)

de vasopresina produjo una disminución del flujo sanguíneo cerebral significativamente menor ($p < 0.05$) a la producida por las mismas dosis de vasopresina durante normocapnia. Durante la hipercapnia, cuando el flujo sanguíneo de un hemisferio cerebral era de 119 ± 14.9 ml/min, la administración de 30 mU de vasopresina produjo una reducción de dicho flujo sanguíneo de 5 ± 1.4 ml/min.

En la Tabla 10 y la Figura 19 están resumidos los efectos de la vasopresina sobre el flujo sanguíneo cerebral en los 6 experimentos realizados en 4 cabras.

Tabla 10. Efectos de la vasopresina sobre el flujo sanguíneo cerebral (ml/min) durante normocapnia e hipercapnia

FSC en normocapnia = 62 ± 8.9 ml/min
 FSC en hipercapnia = 119 ± 14.9 ml/min

<u>VASOPRESINA (mU)</u>	<u>REDUCCION FSC (ml/min)</u>	
	<u>NORMOCAPNIA</u>	<u>HIPERCAPNIA</u>
1	4 ± 0.8	0 ± 0.1
3	7 ± 1.5	1 ± 1.0
10	9 ± 0.6	3 ± 1.1
30	13 ± 1.4	5 ± 1.4

FSC = Flujo sanguíneo de un hemisferio cerebral. Los valores del FSC representan la media \pm el error standard. Las diferencias entre los valores durante normocapnia e hipercapnia son estadísticamente significativas ($p < 0.05$)

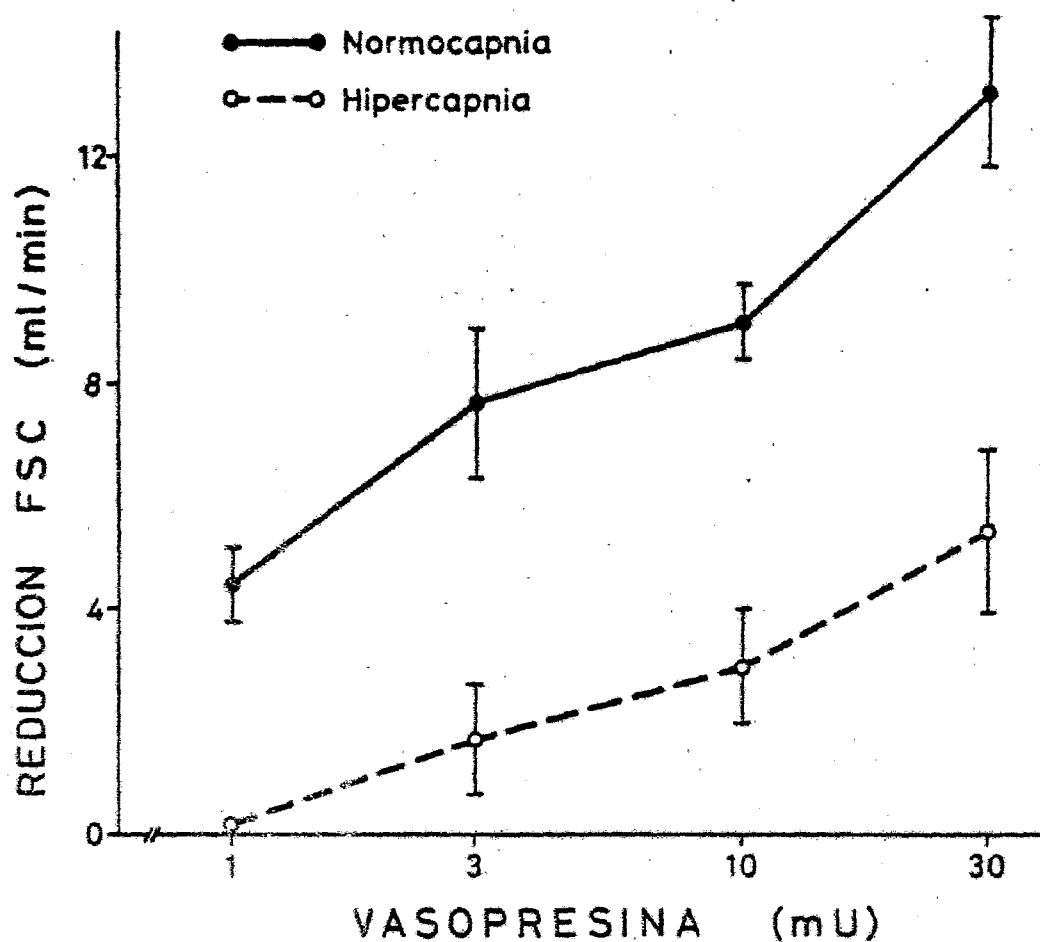


Figura 19. Resumen de los efectos de la vasopresina sobre el flujo sanguíneo de un hemisferio cerebral durante normocapnia e hipercapnia. Los valores corresponden a la media \pm el error standard. Las diferencias entre los valores durante normocapnia e hipercapnia son estadísticamente significativas ($p < 0.05$)

DISCUSSION

1.- Preparación experimental.

Para la realización de este trabajo se ha utilizado un modelo experimental que permite la medida -latido a latido- del flujo sanguíneo cerebral, la frecuencia cardíaca y la presión arterial en la cabra sin anestesiarse. De esta manera es posible conocer las variaciones hemodinámicas del animal a lo largo de los experimentos. Dado que en nuestra preparación experimental queda eliminada la circulación extracerebral, la medida de flujo que obtenemos corresponde únicamente al flujo sanguíneo cerebral.

La disminución del flujo sanguíneo cerebral producida por la anestesia y la cirugía (Sokoloff y Kety, 1960) así como los efectos farmacológicos sobre el flujo sanguíneo cerebral producidos por distintos tipos de anestésicos (McDowall, 1965) son eliminados con nuestro modelo experimental en la cabra despierta. El que el animal esté sin anestesiarse durante los experimentos, permite conocer los efectos de los fármacos, así como obviar los efectos de los anestésicos que podrían enmascarar e incluso anular la respuesta. Por el mismo motivo, en el animal despierto están intactos los mecanismos fisiológicos de regulación por lo que los resultados obtenidos como respuesta a la inhalación de CO_2 pueden compararse a las respuestas que se obtienen en el hombre en situa-

ción normal.

Por otro lado, el que la administración de fármacos se haga directamente en el lecho vascular cerebral, a través del cateter implantado en la arteria temporal, evita las consecuencias de la administración general de fármacos que puede ocasionar efectos periféricos que modificarían la presión arterial y la frecuencia cardíaca. De esta manera pueden ser utilizadas dosis pequeñas de fármacos que evitan los efectos periféricos.

En nuestros experimentos la inhalación de CO_2 se llevó a cabo de manera espontánea en el animal despierto. De esta manera se mantienen intactos los mecanismos de defensa tales como la hiperventilación, que tiende a evitar una acidosis pronunciada.

Todos los experimentos han sido realizados con el animal en reposo y en condiciones cardiorrespiratorias estables. Cuando los animales presentaron síntomas de excitación debido a la inhalación de CO_2 se detuvo el experimento y los resultados no han sido incluidos.

2.- Efectos de la inhalación de CO₂.

Nuestros experimentos en la cabra despierta demuestran que la inhalación de altas concentraciones de CO₂ produce un aumento del flujo sanguíneo cerebral, como ha sido descrito repetidamente en animales anestesiados (Kawamura y col., 1974) y en el hombre (Skinhøj, 1972; Meyer y col., 1973; Meyer y col., 1974), así como una disminución en el pH arterial y un aumento de los valores de pCO₂ y pO₂ arteriales.

El aumento observado en la pO₂ arterial durante la inhalación de CO₂ es consecuencia de la hiperventilación espontánea de los animales. Tanto el incremento del flujo sanguíneo cerebral como las modificaciones del pH, pCO₂ y pO₂ obtenidas en nuestros experimentos son similares a las obtenidas en el hombre sin anestesiarse (Kety y Schmidt, 1948b; Lambertsén y col., 1961).

Coincidiendo con el aumento del flujo sanguíneo cerebral se observa un pequeño pero significativo aumento de la presión arterial media. Este ligero aumento de la presión arterial posiblemente sea originado por el incremento en los niveles de catecolaminas circulantes producido por el CO₂ (Morris y Millar, 1962).

3.- Estimulación nerviosa simpática.

El efecto de la estimulación del nervio simpático cervical sobre el flujo sanguíneo cerebral ha sido estudiado en numerosas especies animales y utilizando diversas técnicas.

La estimulación eléctrica del nervio simpático cervical produce una disminución del flujo sanguíneo cerebral mayor del 50% en el perro midiendo el retorno venoso cerebral (D'Alecy y Feigl, 1972; D'Alecy, 1973) y en la cabra utilizando un medidor electromagnético de flujo (Lluch y col., 1975). Una disminución del flujo sanguíneo cerebral entre el 10-30% ha sido observada mediante la utilización de radioisótopos en ratón (Edvinsson, 1973), babuinos (Harper, 1972; Ponte y Purves, 1974), gato (Kobayashi y col., 1971), conejo (Iacombe y col., 1977) y perro (Lang y Zimmer, 1974).

Algunos experimentos presentan evidencias en contra de una influencia simpática en el flujo sanguíneo cerebral. Así, Traystman y Rapela (1975) utilizando perros anestesiados y midiendo el flujo venoso observan que el flujo sanguíneo cerebral no se modifica durante la estimulación simpática.

Otros estudios en los que no se observa una influencia nerviosa simpática sobre el flujo sanguíneo ce-

rebral han sido realizados en gatos (Alm y Bill, 1973; Bill y Linder, 1976), perros (Heistad y col., 1977; Meyer y col., 1977) y en todos ellos se utilizaron microsfersas para la medida del flujo sanguíneo cerebral. La interpretación de los datos es complicada pero utilizando esta técnica la dispersión de los valores de flujo es tan grande que pequeñas pero significativas reducciones en el flujo sanguíneo pueden no ser observadas claramente. De hecho, en muchos de los casos los valores medios de flujo durante la estimulación simpática eran menores que en situación control (Alm y Bill, 1973; Bill y Linder, 1976; Meyer y col., 1977).

En el presente trabajo obtenemos una disminución del flujo sanguíneo cerebral en respuesta a la estimulación eléctrica del nervio simpático cervical. Esta reducción del flujo es debida a la liberación de noradrenalina de las terminaciones simpáticas perivasculares ya que la administración previa de reserpina -fármaco que produce la deplección de las catecolaminas presentes en las vesículas de las terminaciones nerviosas- disminuyó considerablemente la vasoconstricción producida por la estimulación eléctrica simpática (Lluch y col., 1975). Esta noradrenalina actúa sobre los receptores alfa adrenérgicos existentes en el músculo liso vascular cerebral ya que la administración previa de fentolamina, bloquean-

te específico de los receptores alfa adrenérgicos, también disminuyó la vasoconstricción cerebral producida por la estimulación simpática (Lluch y col., 1975). Por otra parte, la noradrenalina exógena, administrada directamente en la circulación cerebral utilizando el mismo modelo experimental, produce una reducción del flujo sanguíneo cerebral que puede ser inhibida en parte por la administración previa de fenoxibenzamina (Lluch y col., 1973).

Nuestros experimentos demuestran que la disminución del flujo sanguíneo cerebral como consecuencia de la estimulación eléctrica del nervio simpático cervical durante la acidosis producida por la inhalación de CO_2 es menor que la disminución del flujo producida por la estimulación durante normocapnia. Estos resultados están de acuerdo con los obtenidos en experimentos realizados en otros lechos vasculares. Así, Dusting y Rand (1974) en experimentos llevados a cabo en ratas y en arterias de la oreja del conejo observan que el efecto vasoconstrictor de la estimulación nerviosa simpática está reducido cuando se estimula en condiciones de pH bajo. Bygdeman (1963) en experimentos realizados en miembro posterior de gatos observa que la respuesta presora a la estimulación simpática es menor durante ventilación con 20% de CO_2 en aire.

La respuesta menor a la estimulación eléctrica

del nervio simpático cervical durante la hipercapnia podría ser debida a que en estas condiciones, el estímulo simpático produzca una menor liberación de noradrenalina como ha sido descrito en gatos por Puig y Kirpekar (1971) mediante estudios de perfusión del bazo. Estos autores demuestran que la liberación de noradrenalina debida a la estimulación nerviosa simpática durante perfusión del bazo con Krebs a pH 6.3 es aproximadamente el 50% de la liberación a pH normal. Esta disminución de la liberación del neurotransmisor podría atribuirse a que en condiciones de pH bajo exista una disminución de la noradrenalina disponible para ser liberada (Peach y col., 1970); sin embargo, en los experimentos de Puig y Kirpekar la exposición del bazo a una solución con pH bajo no modifica su contenido en noradrenalina endógena por lo que sugieren que el efecto inhibidor del pH bajo en la liberación de noradrenalina no es debido a una deplección parcial de las vesículas sinápticas, pudiendo atribuirse a que el pH ácido interfiera con algún proceso enzimático responsable de la liberación. Puesto que el Ca^{++} es necesario para la liberación de catecolaminas de las terminaciones nerviosas (Douglas, 1968; Simpson, 1968) otro posible factor responsable de esta menor liberación del neurotransmisor sería que el pH bajo reduzca la disponibilidad de Ca^{++} (Puig y Kirpekar, 1971).

Por otro lado la menor respuesta a la estimulación simpática durante la hipercapnia puede ser debida a que, en estas condiciones, la respuesta vascular a la noradrenalina liberada esté disminuída (Bygdeman, 1963). Esta posibilidad será discutida mas adelante.

4.- Tiramina.

La respuesta de los vasos cerebrales a la tiramina ha sido objeto de numerosos estudios tanto in vivo como in vitro. Urquilla y col. en 1974 utilizando segmentos de arterias cerebrales procedentes de cabras demuestran que la tiramina produce una vasoconstricción dependiente de la integridad del sistema nervioso simpático ya que si las arterias cerebrales proceden de animales reserpinizados la respuesta a la tiramina está muy disminuida. Iguales resultados se obtienen si los segmentos arteriales proceden de animales en los que se ha producido una degeneración de las terminaciones nerviosas perivasculares mediante gangliectomía cervical superior (Conde, 1979) o cuando se bloquean los receptores alfa-adrenérgicos mediante la administración de fentolamina (Urquilla y col., 1974) lo que sugiere que también en los vasos cerebrales la tiramina ejerce una acción simpaticomimética indirecta desplazando a la noradrenalina presente en las terminaciones nerviosas.

Estos resultados están de acuerdo con los obtenidos en experimentos realizados en animales despiertos en los que se ha observado que la tiramina produce una disminución del flujo sanguíneo cerebral y que esta reducción del flujo es mucho menor cuando la tiramina es administrada después del bloqueo alfa-adrenérgico mediante fentolamina (Lluch y col., 1975). Cuando se extirpan ambos ganglios cervicales superiores la disminución del flujo sanguíneo cerebral producida por la tiramina está igualmente reducida (Alborch y col., 1977a).

Por otro lado se ha observado en arterias cerebrales aisladas que la administración de altas dosis de tiramina produce vasoconstricción aún en los casos en que la liberación de noradrenalina está impedida o cuando se ha tratado previamente con fentolamina (Urquilla y col., 1974). Además si se comparan las curvas dosis-respuesta a la tiramina y a la noradrenalina se observa que, contrariamente a lo que ocurre en los vasos periféricos, en las arterias cerebrales la respuesta máxima a la tiramina es mayor que a la noradrenalina (Toda y col., 1978). Ambos datos sugieren que, además del efecto simpaticomimético indirecto, la tiramina actúa también, a nivel de los vasos cerebrales a través de un mecanismo directo.

En el presente trabajo la administración de tiramina directamente en la circulación cerebral de la ca-

bra, produce una disminución del flujo sanguíneo cerebral dependiente de la dosis utilizada. Cuando la tiramina se administra durante la inhalación de CO_2 la reducción del flujo sanguíneo cerebral es menor que la ocurrida durante normocapnia. Estos resultados están de acuerdo con los obtenidos en experimentos realizados en aurícula de cobaya en los que se observa que la respuesta cronotrópica a la tiramina es menor durante acidosis (Azzaro y col., 1968; Peach y col., 1970); por el contrario, difieren de los obtenidos en perros anestesiados por Ford y col. (1968) en los que la respuesta cronotrópica a dosis bajas de tiramina durante acidosis láctica es mayor que cuando la tiramina se administra durante pH normal. Si nos referimos al lecho cerebral existen pocos experimentos que hagan referencia al efecto de la hipercapnia sobre la respuesta de los vasos cerebrales a la tiramina. McCulloch y col. (1978) observaron que la tiramina no tenía efecto sobre el flujo sanguíneo cerebral en normocapnia debido seguramente a la incapacidad de la tiramina para cruzar la barrera hemato-encefálica; sin embargo, cuando los vasos de resistencia cerebrales están dilatados, como ocurre en la hipercapnia, la tiramina produce constricción vascular cerebral.

Aunque estas diferencias con nuestros resultados no han sido examinadas en profundidad, es muy posible

que el uso de anestesia y cirugía extensa en el trabajo descrito por McCulloch, pueda interferir con la respuesta cerebrovascular adecuada. Otra diferencia con nuestros experimentos es el uso de ventilación artificial que impide la hiperventilación espontánea y la pO_2 elevada como consecuencia de la inhalación de CO_2 . Por otra parte, la hipótesis propuesta por McCulloch está muy alejada de lo que se observa en otros lechos vasculares que demuestran una reactividad disminuída durante la acidosis respiratoria (Bygdeman, 1963; Atkinson y Rand, 1972).

El hecho de que la respuesta a la tiramina sea menor durante la hipercapnia está de acuerdo con los resultados obtenidos al estimular eléctricamente el nervio simpático cervical; es decir, la activación de los receptores alfa-adrenérgicos ya sea mediante estimulación eléctrica o estimulación farmacológica indirecta produce una disminución del flujo sanguíneo cerebral que es menor en hipercapnia que en normocapnia.

Los factores responsables de esta menor respuesta a la tiramina durante la inhalación de CO_2 serán, pues, los mismos que se sugirieron anteriormente al hablar de la estimulación eléctrica simpática; es decir, que la administración de tiramina, en estas condiciones, produzca una menor liberación de noradrenalina y/o que la noradrenalina liberada produzca un menor efecto sobre los va-

sos cerebrales.

El que durante la hipercapnia, la liberación de noradrenalina debido a la tiramina sea menor, podría atribuirse a que el cambio en el pH alterara el grado de asociación de la molécula de tiramina. El pKa de la tiramina es 9.77 (Barlow, 1964) y una reducción del pH de 7.6 a 7.0 produce cambios en la disociación de la tiramina menores del 0.04% (Peach y col., 1970). Ya que la tiramina está ionizada alrededor del 97% a pH fisiológico, el cambio de pH inducido en nuestros experimentos podría tener un efecto muy pequeño en la disociación de la molécula de tiramina.

También debe ser considerado un posible efecto del pH en los sistemas enzimáticos responsables del catabolismo de la tiramina. La monoaminooxidasa (MAO) es la principal enzima catabólica de la tiramina (Lemberger y col., 1966). El pH óptimo para la actividad de la MAO es mayor de 8.0 (Blaschko y col., 1937). A pH ácido la actividad de la MAO podría estar disminuida por lo que tendería a prolongarse al tiempo requerido para metabolizar la tiramina y por tanto la respuesta a la tiramina tendería a aumentar y no a disminuir.

Otro posible mecanismo responsable de una disminución en la respuesta a la tiramina sería el debido al efecto de la acidosis en los niveles de noradrenalina en-

dógena y la capacidad funcional de las vesículas adrenérgicas. En estudios en que se perfunde el riñón aislado, Eliasson y col. (1955) demostraron que, cuando el pH de la perfusión disminuía había un aumento en la liberación espontánea de noradrenalina. Sin embargo, Puig y Kirpekar (1971) en estudios de perfusión del bazo demuestran que un pH bajo no modifica el contenido en noradrenalina endógena. Por lo tanto, no parece probable una relación directa entre los efectos de la tiramina en los vasos cerebrales durante la acidosis y la disminución de liberación del neurotransmisor.

5.- Noradrenalina.

Existe controversia en cuanto a la influencia de la noradrenalina, y en general de las catecolaminas, sobre el flujo sanguíneo cerebral debido a que, cuando se administran por vía sistémica es difícil separar el efecto directo sobre los vasos cerebrales y la acción secundaria debida a las variaciones ocurridas en la presión arterial y frecuencia cardiaca, que pueden por sí mismas modificar el flujo sanguíneo cerebral.

Aunque la respuesta más frecuentemente obtenida al administrar noradrenalina es una disminución del flujo sanguíneo cerebral (Lluch y col., 1973; James y McDonell, 1975; Alborch y col., 1977a), en algunos casos

no se ha observado modificación del flujo sanguíneo cerebral (Greenfield y Tindall, 1968; Olesen, 1972) e incluso ha sido observado un aumento de dicho flujo sanguíneo (Meyer y col., 1964).

En la cabra sin anestesiar la administración de noradrenalina directamente en la circulación cerebral produce una reducción del flujo sanguíneo cerebral dependiente de la dosis, sin cambios en la presión arterial ni en la frecuencia cardíaca, lo que indica que, contrariamente a lo descrito por otros autores, el descenso del flujo sanguíneo cerebral es debido a una acción directa de la noradrenalina sobre los vasos cerebrales. Cuando se administran grandes dosis de noradrenalina se observa modificación de la presión arterial pero la disminución del flujo sanguíneo cerebral ocurre 10-15 segundos antes del aumento de la presión arterial, lo que indica que no es consecuencia de cambios en las variables sistémicas (Lluch y col., 1973). Esta interpretación está de acuerdo con el hecho de que la noradrenalina produce contracción en segmentos arteriales procedentes de gato (Edvinsson y Owman, 1974), cabra (Urquilla y col., 1975) y del hombre (Edvinsson y col., 1976; Conde, comunicación personal).

La reducción del flujo sanguíneo cerebral inducida por la noradrenalina es bloqueada por la adminis-

tracción previa de fenoxibenzamina (Lluch y col., 1973) lo que sugiere que la vasoconstricción producida por la noradrenalina es a través de los receptores alfa-adrenérgicos de la pared vascular cerebral.

La respuesta contráctil de los vasos cerebrales a la noradrenalina explica el mantenimiento del flujo sanguíneo cerebral durante la hipertensión arterial aguda inducida por infusión intravenosa de dicho fármaco. La noradrenalina en estas condiciones produce un aumento de la resistencia vascular cerebral al mismo tiempo que aumenta la presión de perfusión, de modo que el flujo sanguíneo cerebral se mantiene constante a pesar de alcanzarse valores de presión arterial media de 200 mm Hg (Diéguez y col., 1979).

Este aumento de la resistencia vascular cerebral ha sido interpretado por algunos autores (Greenfield y Tindall, 1968; Olesen, 1972; Kontos y col., 1978) como debido a las propiedades intrínsecas de la pared vascular cerebral o a cambios en la $p\text{CO}_2$ y $p\text{O}_2$ sanguíneas. Sin embargo, cuando se bloquean previamente los receptores alfa-adrenérgicos mediante la administración de fentolamina, la infusión i.v. de noradrenalina produce un aumento del flujo sanguíneo cerebral dependiente del grado de hipertensión alcanzado. Esto sugiere que el mantenimiento del flujo sanguíneo cerebral y el incremento

de la resistencia vascular cerebral que se produce durante la hipertensión arterial inducida por la noradrenalina en el animal normal, se debe a la acción directa del fármaco sobre los receptores alfa-adrenérgicos de los vasos cerebrales (Diéguez y col., 1979).

El efecto del CO_2 sobre la reactividad vascular a la noradrenalina ha sido estudiado en diversas especies animales. Houle y col. (1957) utilizando perros observaron que la respuesta presora a la infusión intravenosa de noradrenalina durante acidosis respiratoria era mucho menor que cuando el pH estaba cerca de los valores normales. Los mismos resultados fueron observados en ratas por Atkinson y Rand (1972) al administrar noradrenalina durante acidosis producida por ventilación con 10% de CO_2 en aire. En el lecho vascular cerebral también se ha observado una reducción de la reactividad vascular a la noradrenalina durante acidosis. Así, Wahl y col. (1972) demuestran que la sensibilidad de las arterias piales a la aplicación perivascular de noradrenalina en una solución ácida de líquido cefalorraquídeo está considerablemente reducida. También, Edvinsson y Sercombe (1976) observaron en segmentos de arteria cerebral de gatos, que la respuesta a la noradrenalina está reducida en un medio ácido.

En nuestros experimentos la administración de

noradrenalina produce una disminución del flujo sanguíneo cerebral que es menor durante la inhalación de CO_2 .

Uno de los posibles factores responsables de esta reducción en la respuesta a la noradrenalina durante hipercapnia podría ser una menor disponibilidad del fármaco capaz de estimular los receptores vasculares debido a que estén facilitados los mecanismos de degradación y recaptación neuronal. Sin embargo, se ha descrito que la monoaminoxidasa (MAO) -principal enzima envuelta en el metabolismo de la noradrenalina y de la tiramina- disminuye su actividad cuando disminuye el pH (Blaschko y col., 1937) y que la acidosis no tiene efecto sobre los mecanismos de recaptación de la noradrenalina (Peach y col., 1970).

El hecho de que durante la hipercapnia estén aumentados los niveles de catecolaminas circulantes (Tenney, 1956; Morris y Millar, 1962) puede sugerir que la menor respuesta a la noradrenalina durante la inhalación de CO_2 se debe a que, en estas condiciones, los receptores están desensibilizados debido a que están ocupados por las catecolaminas liberadas como consecuencia del aumento en la pCO_2 o de la disminución del pH (Atkinson y Rand, 1972).

Otro posible factor responsable de la menor

respuesta a la noradrenalina durante la hipercapnia podría ser una alteración del mecanismo de interacción agonista-receptor ya sea por modificación del neurotransmisor (su grado de ionización) o por modificación del receptor. La noradrenalina tiene un pKa de aproximadamente 9 y el cambio en el pH originado por la inhalación de CO₂ puede tener solo un pequeño efecto en su grado de ionización. No obstante, es altamente probable que el grado de ionización del receptor proteínico pueda estar cambiado (pKa = 6-7) por lo que la configuración del receptor puede estar alterada.

Por último, es posible que la hipercapnia produzca una disminución en la capacidad de respuesta muscular de los vasos.

6.- Fármacos vasodilatadores.

Isoproterenol.

Nuestros experimentos en la cabra despierta demuestran que la administración de isoproterenol, a través de la arteria maxilar interna produce un aumento del flujo sanguíneo cerebral. Este aumento del flujo es consecuencia de la activación de los receptores adrenérgicos beta de los vasos cerebrales ya que se bloquea por la administración previa de propranolol (Lluch y col., 1973). Los mismos resultados se obtienen en experimentos

realizados en arterias cerebrales aisladas en los que la administración de isoproterenol, si se contrae previamente el vaso (con serotonina por ejemplo) induce una vasodilatación bloqueable por propranolol (Edvinsson y Owman, 1974; Chen y Shibata, 1978).

Los receptores beta-adrenérgicos presentes en los vasos cerebrales parecen ser de tipo beta 1 (Edvinsson y col., 1976). La administración intravenosa de isoproterenol en conejos despiertos produce un aumento del flujo sanguíneo a nivel del núcleo caudado al mismo tiempo que disminuye la presión arterial, siendo ambos efectos bloqueables por propranolol (Sercombe y col., 1977). Ya que este efecto sobre el flujo no es observable cuando se administra terbutalina -agonista de los receptores beta 2- y que la administración de practolol -antagonista específico de los receptores beta 1- bloquea selectivamente la respuesta de los vasos cerebrales, parece ser que los receptores beta-adrenérgicos de los vasos cerebrales son de tipo beta 1.

En estudios realizados en el hombre (Sundt y Onofrio, 1975) el isoproterenol ha originado respuestas distintas en cada individuo debido a que la administración de isoproterenol se ha llevado a cabo por vía intravenosa. Cuando se han realizado estudios in vitro utilizando arterias cerebrales humanas el isoproterenol produce

una vasodilatación. Ya que esta vasodilatación es mucho más potente para el isoproterenol (agonista de los receptores beta 1) que para la terbutalina parece ser que, también en el hombre los receptores beta adrenérgicos de los vasos cerebrales son de tipo beta 1 (Edvinsson y col., 1976).

Durante la inhalación de CO_2 la administración de isoproterenol en la cabra despierta produce un aumento del flujo sanguíneo cerebral menor que durante normocapnia. Estos resultados están de acuerdo con los obtenidos en ratas y gatos (Atkinson y Rand, 1972) y en cobaya (Atkinson y col., 1970) donde se observa que la respuesta depresora inducida por la infusión de isoproterenol es menor cuando se hace respirar CO_2 a los animales. También están de acuerdo con los resultados obtenidos in vitro en los que la respuesta del músculo cardíaco a la estimulación de los receptores beta adrenérgicos está reducida a pH bajo (Schaer, 1974).

Acetilcolina.

La acetilcolina produce una dilatación de los vasos sanguíneos cerebrales tanto en el animal entero (Kuschinsky y col., 1974; Alborch y col., 1977b) como en segmentos aislados de arterias previamente contraídas (Edvinsson y col., 1976; Edvinsson y col., 1977). Ya que en todos los casos la dilatación se bloquea por atropina,

este efecto de la acetilcolina se lleva a cabo a través de receptores colinérgicos de tipo muscarínico.

En nuestros experimentos en la cabra despierta la administración de acetilcolina a través de la arteria maxilar interna produce un aumento del flujo sanguíneo cerebral dependiente de la dosis. Cuando la acetilcolina se administra durante la inhalación de CO_2 produce un aumento del flujo sanguíneo cerebral menor al que produce durante normocapnia. Estos resultados demuestran que el CO_2 disminuye la respuesta vascular a la estimulación de los receptores colinérgicos cerebrales sensibles a la atropina.

Histamina.

La administración de histamina directamente en el lecho vascular cerebral produce un aumento del flujo sanguíneo cerebral dependiente de la dosis. Igualess resultados se han obtenido en otras especies animales incluido el hombre (Anderson y Kubicek, 1971; Tindall y Greenfield, 1973).

En experimentos realizados en arterias cerebrales aisladas se ha demostrado la existencia de dos tipos de receptores para la histamina. Los H_1 , cuya existencia se pone de manifiesto al administrar histamina cuando las arterias se encuentran en estado de reposo y cuya estimu-

lación produce una vasoconstricción (Edvinsson y Owman, 1975; Urquilla y col., 1975) y los H_2 , responsables de la vasodilatación observada cuando la histamina se administra a arterias previamente contraídas (Edvinsson y Owman, 1975; Edvinsson y col., 1976).

El que la respuesta de las arterias aisladas a la histamina sea diferente según las condiciones de experimentación hace difícil determinar los componentes de la respuesta global en el animal vivo. Aunque el resultado final sea un incremento del flujo sanguíneo cerebral, no se puede descartar el que participen ambos tipos de receptores, siendo quizás su distribución la que condiciona la respuesta a nivel local.

Cuando la histamina se administra en la cabra despierta durante hipercapnia el aumento que produce en el flujo sanguíneo cerebral es menor que el observado durante normocapnia. Es decir, también la estimulación de los receptores histaminérgicos produce una menor respuesta en condiciones de valores de pCO_2 altos.

Diazóxido.

La administración de diazóxido a través de la arteria maxilar interna produce un aumento del flujo sanguíneo cerebral dependiente de la dosis utilizada. Cuando se administran grandes dosis de diazóxido aparece una

disminución en la presión arterial pero el incremento del flujo sanguíneo ocurre 10-20 segundos antes de la reducción de la presión arterial lo que indica que este aumento del flujo sanguíneo cerebral no es debido a cambios en las variables sistémicas sino a una acción directa sobre los vasos cerebrales. Esta interpretación está de acuerdo con los resultados obtenidos en otros lechos vasculares (Hamby y col., 1968; Powell y col., 1971; Sponer y col., 1978).

El bloqueo selectivo de los receptores alfa-adrenérgicos de los vasos cerebrales mediante la administración de fentolamina, así como el tratamiento previo con reserpina, que reduce el contenido en catecolaminas de los vasos cerebrales hasta niveles indetectables, no modifica la respuesta cerebrovascular al diazóxido. Esto indica que la actividad adrenérgica no es un requisito esencial para los efectos vasodilatadores del diazóxido. (Diéguez y col., 1980). Cuando se administra propranolol o atropina localmente en la circulación cerebral tampoco se modifica la respuesta vascular al diazóxido lo que indica que la activación de los receptores beta-adrenérgicos o sensibles a la atropina es de poca importancia en la respuesta vascular al diazóxido (Diéguez y col., 1980).

Cuando el diazóxido se administra durante la inhalación de CO_2 el aumento producido en el flujo sanguíneo cerebral es menor que durante normocapnia.

Estos resultados indican que el CO_2 también disminuye la respuesta cerebrovascular a fármacos cuya acción no se ejerce a través de receptores específicos.

7.- Vasopresina.

En nuestros experimentos durante hipercapnia también se observó una disminución en la respuesta de los vasos cerebrales a la vasopresina administrada en dosis que no modificaron la presión arterial ni la frecuencia cardíaca. La administración intravenosa de este péptido produce vasoconstricción generalizada dosis-dependiente debido a mecanismos distintos a la activación de receptores adrenérgicos puesto que la fentolamina no inhibió este efecto (Altura y Altura, 1977; Altura, 1978).

Esto se confirmó en experimentos realizados en arterias cerebrales aisladas de gato y hombre en los que el efecto vasoconstrictor de la vasopresina fue independiente del bloqueo de los receptores alfa-adrenérgicos con fentolamina (Conde, comunicación personal).

RESUMEN

Este estudio tiene como objeto analizar la influencia de la acidosis respiratoria sobre la respuesta de los vasos cerebrales a la estimulación nerviosa simpática y a la administración de diversos fármacos vasoactivos. Este trabajo se hizo con el ánimo de aportar conocimientos básicos al estudio de la patología de la circulación cerebral.

Los experimentos han sido realizados en 35 cabras sin anestesiar, utilizando un modelo experimental que permite la medida simultánea del flujo sanguíneo cerebral (mediante un transductor electromagnético de flujo implantado en la arteria maxilar interna), de la presión arterial (a través de un cateter implantado en la arteria temporal) y de la frecuencia cardíaca. Para producir acidosis los animales inhalaron espontáneamente, mediante una máscara especial, una mezcla de 9% de CO_2 en aire. El estudio de los efectos de la estimulación simpática cervical así como de la administración de fármacos vasoactivos se llevó a cabo en situación control (normocapnia) y durante la inhalación de la mezcla de gases (hipercapnia).

Los resultados obtenidos han sido los siguientes:

1.- La inhalación de CO_2 al 9% en aire produjo, en todos los experimentos, un incremento del flujo sangui-

neo cerebral y un ligero aumento de la presión arterial al mismo tiempo que una disminución del pH y un aumento en los valores de pCO_2 y pO_2 arteriales.

2.- La estimulación eléctrica del nervio simpático cervical así como la administración de tiramina, noradrenalina o vasopresina produjo una disminución del flujo sanguíneo cerebral en normocapnia. Estos efectos fueron significativamente menores durante la inhalación de CO_2 .

3.- La respuesta vasodilatadora cerebral producida por la administración de isoproterenol, acetilcolina, histamina y diazóxido durante normocapnia fue considerablemente reducida durante hipercapnia.

CONCLUSIONES

1.- Los experimentos descritos en la cabra despierta demuestran que la inhalación de altas concentraciones de CO_2 produce alteraciones en los valores de pCO_2 , pO_2 y pH arteriales así como cambios en el flujo sanguíneo cerebral y presión arterial similares a los observados en el hombre.

2.- La activación de los receptores alfa-adrenérgicos de los vasos cerebrales mediante estimulación eléctrica simpática o mediante estimulación farmacológica directa (administración de noradrenalina) o indirecta (administración de tiramina) produce una disminución del flujo sanguíneo cerebral que es menor en hipercapnia que en normocapnia.

3.- El aumento del flujo sanguíneo cerebral producido por la administración de isoproterenol (agonista beta-adrenérgico), acetilcolina (agonista colinérgico) o histamina (agonista histaminérgico) es menor durante hipercapnia que durante normocapnia.

4.- El aumento del flujo sanguíneo cerebral producido por la administración de diazóxido así como la reducción producida por la vasopresina están disminuidos durante hipercapnia.

5.- Los experimentos anteriores sugieren que el efecto de la acidosis respiratoria sobre la respuesta de los vasos cerebrales se ejerce de forma inespecífica. De acuerdo con la similitud existente entre los efectos de la acidosis en los vasos cerebrales y los vasos "periféricos" es posible que los mecanismos implicados sean comunes y resulten de la interacción fármaco-receptor junto con una acción depresora del CO_2 sobre el músculo liso vascular cerebral.

BIBLIOGRAFIA

ALBORCH, E., GOMEZ, B., DIEGUEZ, G., MARIN, J. and LLUCH, S.: Cerebral blood flow and vascular reactivity after removal of the superior cervical sympathetic ganglion in the goat. *Circ. Res* 41: 278-282, 1977a.

ALBORCH, E., MARTIN, G. and BAGUENA, J.: Influence of cholinergic receptors on cerebral blood flow of the goat. En: Cerebral function, metabolism and circulation, D.H. Ingvar, N.A. Lassen (eds) pp. 298-299, Munksgaard. Copenhagen, 1977b.

ALM, A. and BILL, A.: The effect of stimulation of the cervical sympathetic chain on retinal oxygen tension and on uveal, retinal and cerebral blood flow in cats. *Acta Physiol. Scand.* 88: 84-94, 1973.

ALTURA, B.M.: Pharmacology of venular smooth muscle: New insights. *Microvasc. Res.* 16: 91-117, 1978.

ALTURA, B.M. and ALTURA, B.T.: Vascular smooth muscle and neurohypophyseal hormones. *Fed. Proc.* 36: 1853-1860, 1977.

ANDERSSON, B. and JEWELL, P.A.: The distribution of carotid and vertebral blood in the brain and spinal cord of the goat. *Quart. J. Exp. Physiol.* 41: 462-474, 1956.

ANDERSON, W.D. and KUBICEK, W.G.: Effects of betahistine HCl, nicotinic acid and histamine on basilar blood flow in anesthetized dogs. *Stroke* 2: 409-415, 1971.

AOYAGI, M., MEYER, J.S., DESHMUKH, V.D., OTT, E.O.,

TAGASHIRA, Y., KAWAMURA, Y., MATSUDA, M., ACHARI, A.N.

and CHEE, A.N.C.: Central cholinergic control of cerebral blood flow in the baboon. Effect of cholinesterase inhibition with neostigmine on autoregulation and CO₂ responsiveness. J. Neurosurg. 43: 689-705, 1975.

ASMUSSEN, E.: CO₂-breathing and the output of the heart. Acta Physiol. Scand. 6: 176-186, 1943.

ATKINSON, J.M., PUN, L.Q. and RAND, M.J.: The effect of directly and indirectly acting sympathomimetic amines on bronchospasm in the guinea-pig during CO₂ inhalation. J. Pharm. Pharmacol. 22: 488, 1970.

ATKINSON, J.M. and RAND, M.J.: Reduction of cardiovascular responses to some sympathomimetic amines during hypercapnia. Eur. J. Pharmacol. 18: 166-173, 1972.

AUBINEAU, P. and SERCOMBE, R.: Evidence for a double cholinergic mechanism capable of reducing the tone of cerebral arteries. En: Cerebral function, metabolism and circulation, D.H. Ingvar, N.A. Lassen (eds) pp. 296-297, Munksgaard. Copenhagen, 1977.

AZZARO, A.J., PEACH, M.J. and FORD, G.D.: The effects of pH on the chronotropic response of isolated guinea-pig atria to sympathomimetic amines (Abstract). Fed. Proc. 27: 303, 1968.

BARLOW, R.B.: Introduction to Chemical Pharmacology,

p. 452, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1964.

BATSON, O.V.: Anatomical problems concerned in the study of cerebral blood flow. Fed. Proc. 3: 139-144, 1944.

BEVAN, J.A. and BEVAN, R.D.: Localized neurogenic vasoconstriction of the basilar artery. Stroke 4: 760-763, 1973.

BILL, A. and LINDER, J.: Sympathetic control of cerebral blood flow in acute arterial hypertension. Acta Physiol. Scand. 96: 114-121, 1976.

BLASCHKO, H., RICHTER, D. and SCHOLSSMAN, H.: The inactivation of adrenaline. J. Physiol. (London) 90: 1-17, 1937.

BYGDEMAN, S.: Vascular reactivity in cats during induced changes in acid-base balance of the blood. Acta Physiol. Scand. 61, Supp. 222, 1-66, 1963.

CARPI, A., CARTONI, C. and GIARDINI, V.: Segmental effects of histamine, acetylcholine and bradykinin on cerebral vessels. Arch. Intern. Pharmacodyn. 196: 111-112, 1972.

CERVOS-NAVARRO, J. and MATAKAS, F.: Electronmicroscopic evidence for innervation of intracerebral arterioles in the cat. Neurology 24: 282-286, 1974.

CLOWES, G.H.A., Jr., SABGA, G.A., KONITAXIS, A., TOMIN, R., HUGHES, M. and SIMEONE, F.A.: Effects of acidosis on

cardiovascular function in surgical patients. Ann. Surg. 154: 524-555, 1961.

COBB, S. and FREMONT-SMITH, F.: The cerebral circulation XVI. Changes in the human retinal circulation and in the pressure of the cerebrospinal fluid during inhalation of a mixture of carbon dioxide and oxygen. Arch. Neurol. Psychiat. Chicago 26: 731-736, 1931.

CONDE, M.V., MARIN, J., SALAICES, M., MARCO, E.J., GOMEZ, B. and LLUCH, S.: Adrenergic vasoconstriction of the goat middle cerebral artery. Am. J. Physiol. 235(2): H131-H135, 1978.

CONDE, M.V.: Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Madrid. 1979.

CORBETT, J.L., EIDELMAN, B.H. and DEBARGE, O.: Modification of cerebral vasoconstriction with hyperventilation in normal man by thymoxamine. Lancet ii: 461-463, 1972.

CSORNAI, M.: The effects of serotonin and noradrenaline on the pial arteries. En: Ionic Actions on Vascular Smooth Muscle, E. Betz (ed) pp. 83-86, Springer. Berlin, 1976.

CHENG, J.B. and SHIBATA, S.: Reactivity of isolated bovine cerebral arteries to biogenic amines. Gen. Pharmac. 9: 189-193, 1978.

DAHL, E.: The innervation of the cerebral arteries. J. Anat. 115: 53-63, 1973.

D'ALECY, L.G.: Sympathetic cerebral vasoconstriction blocked by adrenergic alpha receptor antagonists. *Stroke* 4: 30-37, 1973.

D'ALECY, L.G. and FEIGL, E.O.: Sympathetic control of cerebral blood flow in dogs. *Circ. Res.* 31: 267-283, 1972.

D'ALECY, L.G. and ROSE, C.J.: Parasympathetic cholinergic control of cerebral blood flow in dogs. *Circ. Res.* 41: 324-331, 1977.

DENN, M.J. and STONE, H.L.: Cholinergic innervation of monkey cerebral vessels. *Brain Res.* 113: 394-399, 1976.

DIEGUEZ, G., HERNANDEZ, J., GOMEZ, B. and LLUCH, S.: Cerebral blood flow during hypertension induced by norepinephrine, epinephrine and angiotensin II. En: Circulation Cérébrale, A. Bés y G. Géraud (eds) pp. 39-41. Toulouse, 1979.

DIEGUEZ, G., GOMEZ, B. and LLUCH, S.: Analysis of cerebrovascular action of diazoxide in conscious goats. *Stroke* 11(4): 372-376, 1980.

DOUGLAS, W.W.: Stimulus secretion coupling: The concept and clues from chromaffin and other cells. The first Gaddum Memorial Lecture. *Brit. J. Pharmacol.* 34: 451-474, 1968.

DUMKE, P.R. and SCHMIDT, C.F.: Quantitative measurements.

of cerebral blood flow in the macaque monkey. Am. J. Physiol. 138: 421-431, 1943.

DUSTING, G.J. and RAND, M.J.: Effect of acidaemia on cardiovascular responses to sympathetic nerve stimulation in rats. Proc. Aust. Physiol. Pharmacol. Soc. 5: 196-197, 1974.

EDVINSSON, L.: Neurogenic mechanisms in the cerebrovascular bed. Autonomic nerves, amine receptors and their effects on cerebral blood flow. Acta Physiol. Scand. Suppl. 427: 1-35, 1975.

EDVINSSON, L., NIELSEN, K.C., OWMAN, CH. and SPORRONG, B.: Cholinergic mechanisms in pial vessels. Histochemistry, Electron Microscopy and Pharmacology. Z. Zellforsch. 134: 311-325, 1972a.

EDVINSSON, L., OWMAN, CH., ROSENGREN, E. and WEST, K.A.: Concentration of noradrenaline in pial vessels, choroid plexus, and iris during two weeks after sympathetic ganglionectomy or decentralization. Acta Physiol. Scand. 85: 201-206, 1972b.

EDVINSSON, L., NIELSEN, K.C., OWMAN, CH. and WEST, K.A.: Evidence of vasoconstrictor sympathetic nerves in brain vessels of mice. Neurology 23: 73-77, 1973.

EDVINSSON, L. and OWMAN, CH.: Pharmacological characterization of adrenergic alpha and beta receptors mediating

the vasomotor responses of cerebral arteries in vitro.

Circ. Res. 35: 835-849, 1974.

EDVINSSON, L. and OWMAN, CH.: A pharmacologic comparison of histamine receptors in isolated extracranial and intracranial arteries in vitro. Neurology 25: 271-276, 1975.

EDVINSSON, L. and SERCOMBE, R.: Influence of pH and pCO₂ on alpha-receptor mediated contraction in brain vessels. Acta Physiol. Scand. 97: 325-331, 1976.

EDVINSSON, L., OWMAN, CH. and SJÖBERG, N.O.: Autonomic nerves, mast cells, and amine receptors in human brain vessels. A histochemical and pharmacological study. Brain Res. 115: 337-393, 1976.

EDVINSSON, L., FALCK, B. and OWMAN, CH.: Possibilities for a cholinergic action on smooth musculature and on sympathetic axons in brain vessels mediated by muscarinic and nicotinic receptors. J. Pharmacol. Exp. Ther. 200: 117-126, 1977.

EKSTRÖM-JODAL, B., von ESSEN, C. and HÄGGENDAL, E.: Effects of noradrenaline on the cerebral blood flow in the dog. Acta Neurol. Scand. 50: 11-26, 1974.

ELIASSON, R., von EULER, U.S. and STJÄRNE, L.: Studies on the release of the adrenergic neurotransmitter from the perfused ox spleen. I. Action of acids. Acta Physiol. Scand. 33, Suppl. 118, 63-69, 1955.

FELIG, P.: Diabetic Ketoacidosis. N. Engl. J. Med. 290: 1360-1363, 1974.

FLOREY, H.W.: Microscopical observations on the circulation of the blood in the cerebral cortex. Brain 48: 43-64, 1925.

FORBES, H.S.: The cerebral circulation. I: Observation and measurement of pial vessels. Arch. Neurol. Psychiat. Chicago 19: 751-761, 1928.

FORD, G.D., CLINE, W.H. Jr. and FLEMING, W.W.: Influence of lactic acidosis on cardiovascular response to sympathomimetic amines. Am. J. Physiol. 215(5): 1123-1129, 1968.

FRASER, R.A.R., STEIN, B.M. and POOL, J.L.: Adrenergic blockade of hypocapnic cerebral arterial constriction. Stroke 2: 219-231, 1971.

GIBBS, F.A., MAXWELL, H. and GIBBS, E.L.: Volume flow of blood through human brain. Arch. Neurol. Psychiat., Chicago 57: 137-144, 1947.

GOMEZ, B., ALBORCH, E., DIEGUEZ, G. and LLUCH, S.: Presence of alpha- and beta-adrenergic tone in the walls of cerebral blood vessels. En : The Cerebral Vessel Wall, J. Cervós-Navarro, E. Betz, F. Matakas, R. Wüllenweber (eds) pp. 139-142, Raven Press. New York, 1976.

GONZALEZ, M.C., LOPEZ DE PABLO, A.L., DIEGUEZ, G., GOMEZ, B. and LLUCH, S.: Cerebrovascular response to CO₂ inhala-

tion in unanesthetized goats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 160: 118-122, 1979.

GOTOH, F., TAZAKI, Y. and MEYER, J.S.: Transport of gases through brain and their extravascular vasomotor action. Exp. Neurol. 4: 48, 1961.

GREENFIELD, J.C., Jr. and TINDALL, G.T.: Effect of norepinephrine, epinephrine, and angiotensin on blood flow in the internal carotid artery of man. J. Clin. Invest. 47: 1672-1684, 1968.

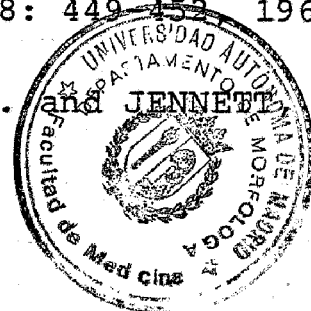
GREGG, D.E. and SHIPLEY, R.E.: Experimental approaches to the study of the cerebral circulation. Fed. Proc. 3: 144-151, 1944.

HAMBY, W.M., JANKOWSKI, G.J., POUGET, J.M., DUNEA, G. and GANTT, C.L.: Intravenous use of diazoxide in the treatment of severe hypertension. Circulation 37: 169-174, 1968.

HARPER, A.M. and BELL, R.A.: The effect of metabolic acidosis and alkalosis on the blood flow through the cerebral cortex. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 26: 341-344, 1963.

HARPER, A.M. and GLASS, H.I.: Effect of alterations in the arterial carbon dioxide tension on the blood flow through the cerebral cortex at normal and low arterial blood pressures. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 28: 449-452, 1965.

HARPER, A.M., DESHMUKH, V.D., ROWAN, J.O. and JENNETT, W.



B.: The influence of sympathetic nervous activity on cerebral blood flow. Arch. Neurol. 27: 1-6, 1972.

HEISTAD, D.D., MARCUS, M.L., SANDBERG, S. and ABBOUD, F. M.: Effect of sympathetic nerve stimulation on cerebral blood flow and on large cerebral arteries of dogs. Circ. Res. 41: 342-350, 1977.

HERNANDEZ-PEREZ, M.J. and STONE, H.L.: Sympathetic innervation of the circle of Willis in the macaque monkey. Brain Res. 80: 507-511, 1974.

HOFF, J.T., MCKENZIE, E.T. and HARPER, A.M.: Responses of the cerebral circulation to hypercapnia and hypoxia after 7th cranial nerve transection in baboons. Circ. Res. 40: 258-262, 1977.

HOFF, J.T., SENGUPTA, D., HARPER, A.M. and JENNETT, W.B.: Effect of alpha-adrenergic blockade on response of cerebral circulation to hypocapnia in the baboon. Lancet ii: 1337-1339, 1972.

HOFFBRAND, B.I. and FORSYTH, R.P.: Regional blood flow changes during norepinephrine, tyramine and methoxamine infusions in the unanesthetized rhesus monkey. J. Pharmacol. Exp. Ther. 184: 656-661, 1973.

HOULE, D.B., WEIL, M.H., BROWN, E.B., Jr. and CAMPBELL, G. S.: Influence of respiratory acidosis on ECG and pressor responses to epinephrine, norepinephrine and metaraminol.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 94: 561-564, 1957.

IWAYAMA, T.: Ultrastructural changes in the nerve innervating the cerebral artery after sympathectomy. Z. Zellforsch 109(4): 465-480, 1970.

IWAYAMA, T., FURNESS, J.B. and BURNSTOCK, G.: Dual adrenergic and cholinergic innervation of the cerebral arteries of the rat. Circ. Res. 26: 635-646, 1970.

JAMES, I.M. and McDONELL, L.: Factors affecting the cerebrovascular response to noradrenaline in the dog. Brit. J. Pharmacol. 54: 129-143, 1975.

JAMES, I.M., MILLAR, R.A. and PURVES, M.J.: Observations on the extrinsic neural control of cerebral blood flow in the baboon. Circ. Res. 25: 77-93, 1969.

KAWAMURA, Y., MEYER, J.S., HIROMOTO, H., AOYAGI, M. and HASHI, K.: Neurogenic control of cerebral blood flow in the baboon. Effects of alpha-adrenergic blockade with phenoxybenzamine on cerebral autoregulation and vasomotor reactivity to changes in PaCO_2 . Stroke 5: 747-758, 1974.

KAWAMURA, Y., MEYER, J.S., HIROMOTO, H., AOYAGI, M., TAGASHIRA, Y. and OTT, E.O.: Neurogenic control of cerebral blood flow in the baboon. Effects of the cholinergic inhibitory agent, atropine, on cerebral autoregulation and

vasomotor reactivity to changes in PaCO_2 . J. Neurosurg. 43: 676-688, 1975.

KETY, S.S.: Quantitative estimation of cerebral blood flow in man. Meth. Med. Res. 1: 204-217, 1948. Yearbook Publishers, Chicago.

KETY, S.S. and SCHMIDT, C.F.: The determination of cerebral blood flow in man by use of nitrous oxide in low concentrations. Am. J. Physiol. 143: 53-66, 1945.

KETY, S.S. and SCHMIDT, C.F.: The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: Theory, procedure, and normal values. J. Clin. Invest. 27: 476-483, 1948a.

KETY, S.S. and SCHMIDT, C.F.: The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. J. Clin. Invest. 27: 484-492, 1948b.

KETY, S.S., POLIS, B.D., NADLER, C.S. and SCHMIDT, C.F.: The blood flow and oxygen consumption of the human brain in diabetic acidosis and coma. J. Clin. Invest. 27: 500-510, 1948.

KOBAYASHI, S., WALTZ, A.G. and RHOTON, A.L.: Effects of stimulation of cervical sympathetic nerves on cortical blood flow and vascular reactivity. Neurology 21: 297-302, 1971.

KONTOS, H.A., WEI, E.P., RAPER, A.J. and PATTERSON, J.L.: Local mechanism of CO₂ action on cat pial arterioles. Stroke 8: 226-229, 1977a.

KONTOS, H.A., RAPER, A.J. and PATTERSON, J.L.: Analysis of vasoactivity of local pH, pCO₂ and bicarbonate on pial vessels. Stroke 8: 358-360, 1977b.

KONTOS, H.A., WEI, E.P., NAVARI, R.M., LEVASSEUR, J.E., ROSENBLUM, W.I. and PATTERSON, J.L.: Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. Am. J. Physiol. 234(4): H371-H383, 1978.

KUSCHINSKY, W., WAHL, M. and NEISS, A.: Evidence for cholinergic dilatory receptors in pial arteries of cats. A microapplication study. Pflügers Arch. 347: 199-208, 1974.

KUSCHINSKY, W. and WAHL, M.: Alpha-receptor stimulation by endogenous and exogenous norepinephrine and blockade by phentolamine in pial arteries of cats. Circ. Res. 37: 168-174, 1975.

LACOMBE, P., SERCOMBE, R., REYNIER-REBUFFEL, A.M., LUSAM-VUKU, N., PINARD, E. and SEYLAZ, J.: Time course of the effects of cervical sympathetic stimulation on local CBF: Evidence for an escape phenomenon. En : Cerebral function, metabolism and circulation, D.H. Ingvar, N.A. Lassen (eds) pp. 40-41, Munksgaard. Copenhagen, 1977.

LAMBERTSEN, C.J., SEMPLE, S.J.G., SMYTH, M.G. and GELFAND,

R.: H^+ and pCO_2 as chemical factors in respiratory and cerebral circulatory control. J. Appl. Physiol. 16 (3): 473-484, 1961.

LANG, R. and ZIMMER, R.: Neurogenic control of cerebral blood flow. Exp. Neurol. 43: 143-161, 1974.

LEMBERGER, L., KLUTCH, A. and KUNTZMAN, R.: The metabolism of tyramine in rabbits. J. Pharmacol. Exp. Ther. 153: 183-190, 1966.

LEWIS, B.M., SOKOLOFF, L. and KETY, S.S.: Use of radioactive krypton to measure rapid changes in cerebral blood flow. Am. J. Physiol. 183: 638-639, 1955.

LOWE, R.F. and GILBOE, D.D.: Demonstration of alpha and beta adrenergic receptors in canine cerebral vasculature. Stroke 2: 193-200, 1971.

LUBIN, A.J. and PRICE, J.C.: Effect of alkalosis and acidosis on cortical electrical activity and blood flow. J. Neurophysiol. 5. 261-268, 1942.

LLUCH, S., REIMANN, C. and GLICK, G.: Evidence for the direct effect of adrenergic drugs on the cerebral vascular bed of the unanesthetized goat. Stroke 4: 50-56, 1973.

LLUCH, S., GOMEZ, B., ALBORCH, E. and URQUILLA, P.R.: Adrenergic mechanisms in cerebral circulation of the goat. Am. J. Physiol. 228: 985-989, 1975.

LLUCH, S., DIEGUEZ, G., ALBORCH, E., RUIZ, M.C. and GOMEZ, B.: Direct and indirect effects of 5-hydroxytryptamine on cerebral blood vessels. En: The Cerebral Vessel Wall, J. Cervós-Navarro, E. Betz, F. Matakas, R. Wüllenweber (eds) pp. 135-138, Raven Press. New York, 1976.

MARCO, E.J., BALEFAGON, G., MARIN, J., GOMEZ, B. and LLUCH, S.: Indirect adrenergic effect of histamine in cat cerebral arteries. Arch. Pharmacol. 312: 239-243, 1980.

MARIN, J. and SALAICES, M.: Drug-induced contractile responses in the isolated posterior communicating cerebral artery of the cat. Rev. Esp. Fisiol. 34: 449-452, 1978.

MARIN, J., SALAICES, M., GOMEZ, B. and LLUCH, S.: Direct and indirect effects of serotonin in goat pial arteries. En: Circulation cérébrale, A. Bés and G. Géraud (eds), pp. 15-17, Toulouse, 1979.

MATSUDA, M., MEYER, J.S., DESHMUKH, V.D. and TAGASHIRA, Y.: Effect of acetylcholine on cerebral circulation. J. Neurosurg. 45: 423-431, 1976.

McCLURE, C. and GREEN, H.D.: Cerebral venous outflow in the dog: Influence of adrenergic and cholinergic substances. Am. J. Physiol. 197: 1183-1190, 1959.

McCULLOCH, J., DESHMUKH, V.D. and HARPER, A.M.: Indirect sympathomimetic agents and cerebral blood flow and metabo-

lism. Eur. J. Pharmacol. 47: 11-18, 1978.

MCDOWALL, D.G.: The effects of general anaesthetics on cerebral blood flow and cerebral metabolism. Brit. J. Anaesth. 37: 236-245, 1965.

MEYER, J.S., LAVY, S., ISHIKAWA, S. and SYMON, L.: Effect of drugs and brain metabolism on internal carotid arterial flow. Am. J. Med. Electron. 3: 169-180, 1964.

MEYER, J.S., SHIMAZU, K., OKAMOTO, S., KOTO, A., OHUCHI, T., SARI, A. and ERICSSON, A.D.: Effects of alpha adrenergic blockade on autoregulation and chemical vasomotor control of CBF in stroke. Stroke 4: 187-200, 1973.

MEYER, J.S., OKAMOTO, S., SARI, A., KOTO, A., ITOH, Y. and ERICSSON, A.D.: Effects of beta adrenergic blockade on cerebral autoregulation and chemical vasomotor control in patients with stroke. Stroke 5: 167-179, 1974.

MEYER, M.W., SMITH, K.A. and KLASSEN, A.C.: Sympathetic regulation of cephalic blood flow. Stroke 8: 197-201. 1977.

MILETICH, D.J., IVANKOVIC, A.D., ALBRECHT, R.F. and TOYOOKA, E.T.: Cerebral hemodynamics following internal maxillary artery ligation in the goat. J. Appl. Physiol. 38: 942-945, 1975.

MITCHELL, G., SCRIVEN, D.R.L. and ROSENDORFF, C.: Adrenoceptors in intracerebral resistance vessels. Brit. J.

Pharmacol. 54: 11-15, 1975.

MITHOEFER, J.C., PORTER, W.F. and KARETZKY, M.S.: Indications for the use of sodium bicarbonate in the treatment of intractable asthma. Respiration 25: 201-215, 1968.

MORRIS, M.E. and MILLAR, R.A.: Blood pH/plasma catecholamine relationships: respiratory acidosis. Brit. J. Anaesth. 34: 672-689, 1962.

NELSON, E. and RENNELS, M.: Innervation of intracranial arteries. Brain 93: 475-490, 1970.

NIELSEN, K.C. and OWMAN, CH.: Adrenergic innervation of pial arteries related to the circle of Willis in the cat. Brain Res. 6: 773-776, 1967.

NIELSEN, K.C. and OWMAN, CH.: Contractile response and amine receptor mechanisms in isolated middle cerebral artery of the cat. Brain Res. 27: 33-42, 1971.

NIELSEN, K.C., OWMAN, CH. and SPORRONG, B.: Ultrastructure of the autonomic innervation apparatus in the main pial arteries of rats and cats. Brain Res. 27: 25-32, 1971a.

NIELSEN, K.C., OWMAN, CH. and SPORRONG, B.: Sympathetic nervous control of pial arteries: tyramine-induced contraction of the isolated middle cerebral artery of the cat. En: Brain and Blood Flow, R.W. Ross Russell (ed) pp. 244-247, Pitman Medical. London, 1971b.

OBERDÖRSTER, G., LANG, R. and ZIMMER, R.: Direct effects of alpha and beta sympathomimetic amines on the cerebral circulation of the dog. *Pflügers Arch.* 340: 145-160, 1973.

OLESEN, J.: The effect of intracarotid epinephrine, norepinephrine and angiotensin on the regional cerebral blood flow in man. *Neurology* 22: 978-987, 1972.

OWMAN, CH., EDVINSSON, L. and NIELSEN, K.C.: Autonomic neuroreceptor mechanisms in brain vessels. *Blood vessels* 11: 2-31, 1974.

PAGE, I.H. and OLMSTED, F.: The influence of respiratory gas mixtures on arterial pressure and vascular reactivity in "normal" and hypertensive dogs. *Circulation* 3: 801-819, 1951.

PATTERSON, J.L., HEYMANN, A., BATTEY, L.L. and FERGUSON, R.W.: Threshold of response of cerebral vessels of man to increase in blood carbon dioxide. *J. Clin. Invest.* 34: 1857-1864, 1955.

PEACH, M.J., FORD, G.D., AZZARO, A.J. and FLEMING, W.W.: The effects of acidosis on chronotropic responses, norepinephrine storage and release in isolated guinea-pig atria. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 172: 289-296, 1970.

PINARD, E., PURVES, M.J., SEYLAZ, J. and VASQUEZ, J.V.: The cholinergic pathway to cerebral blood vessels. *Pflü-*

gers Arch. 379: 165-172, 1979.

PONTE, J. and PURVES, M.J.: The role of the carotid body chemoreceptors and carotid sinus baroreceptors in the control of cerebral blood vessels. J. Physiol. 237: 315-340, 1974.

POWELL, W.J. Jr., GREEN, R.M., WHITING, R.B. and SANDERS, C.A.: Action of diazoxide on skeletal muscle vascular resistance. Circ. Res. 28: 167-178, 1971.

PUIG, M. and KIRPEKAR, S.M.: Inhibitory effect of low pH on norepinephrine release. J. Pharmacol. Exp. Ther. 176: 134-138, 1971.

PURVES, M.J.: The Physiology of the Cerebral Circulation, Cambridge University Press. Cambridge, 1972.

REIMANN, C., LLUCH, S. and GLICK, G.: Development and evaluation of an experimental model for the study of the cerebral circulation in the unanesthetized goat. Stroke 3: 322-328, 1972.

REIVICH, M.: Arterial $p\text{CO}_2$ and cerebral hemodynamics. Am. J. Physiol. 206(1): 25-35, 1964.

RÖNNBERG, A.L., EDVINSSON, L., LARSSON, L.I., NIELSEN, K. C. and OWMAN, CH.: Regional variation in the presence of mast cells in the mammalian brain. Agent Actions 3: 191-194, 1973.

ROOT, W.S., ALLISON, J.B., COLE, W.H., HOLMES, J.H., WALCOTT, W.W. and GREGERSEN, M.I.: Disturbances in the chemistry and in the acid-base balance of the blood of dogs in hemorrhagic and traumatic shock. Am. J. Physiol. 149: 52-63, 1946.

ROSELL, S., SANDOR, P. and KOVACH, A.G.B.: Adipose tissue and hemorrhagic shock. En: Neurohumoral and Metabolic Aspects of Injury, A.G.B. Kovách, H.B. Stoner, J.J. Spitzer (eds) pp. 323-326, Plenum Publishing Corporation, 1973.

ROSENBLUM, W.I.: The "richness" of sympathetic innervation. A comparison of cerebral and extracerebral blood vessels. Stroke 7: 270-271, 1976.

ROVERE, A.A., SCREMIN, O.U., BERESI, M.R., RAYNALD, A.C. and GIARDINI, A.: Cholinergic mechanism in the cerebrovascular action of carbon dioxide. Stroke 4: 969-972, 1973.

SALANGA, V.D. and WALTZ, A.G.: Regional cerebral blood flow during stimulation of seventh cranial nerve. Stroke 4: 213-217, 1973.

SCHAER, H.: Influence of respiratory and metabolic acidosis on epinephrine-inotropic effect in isolated guinea-pig atria. Pflügers Arch. 347: 297-307, 1974.

SCHIEVE, J.F. and WILSON, W.P.: The changes in cerebral vascular resistance of man in experimental alkalosis and acidosis. J. Clin. Invest. 32: 33-38, 1953.

SCHMIDT, C.F.: The Cerebral Circulation in Health and Disease. Charles C. Thomas, Springfield, 1950.

SCHMIDT, C.F. and HENDRIX, J.P.: The action of chemical substances on cerebral blood vessels. Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis. 18: 229-276, 1937.

SCHMIDT, C.F., KETY, S.S. and PENNES, H.H.: Gaseous metabolism of the brain of the monkey. Am. J. Physiol. 143: 33-52, 1945.

SCHWARTZ, J.C.: Histamine as a transmitter in brain. Life Sci. 17: 503-518, 1975.

SCREMIN, O.U., ROVERE, A.A., RAYNALD, A.C. and GIARDINI, A.: Cholinergic control of blood flow in the cerebral cortex of the rat. Stroke 4: 232-239, 1973.

SECHZER, P.H., EGBERT, L.D., LINDE, H.W., COOPER, D.Y., DRIPPS, R.D. and PRICE, H.L.: Effect of CO₂ inhalation on arterial pressure, ECG and plasma catecholamines and 17-OH corticosteroids in normal man. J. Appl. Physiol. 15(3): 454-458, 1960.

SERCOMBE, R., AUBINEAU, P., EDVINSSON, L., MAMO, H., OWMAN, CH., PINARD, E. and SEYLAZ, J.: Neurogenic influence on local cerebral blood flow. Effect of catecholamines or sympathetic stimulation as correlated with the sympathetic innervation. Neurology 25: 954-963, 1975.

SERCOMBE, R., AUBINEAU, P., EDVINSSON, L., MAMO, H., OWMAN,

CH. and SEYLAZ, J.: Pharmacological evidence in vitro and in vivo for functional β_1 receptors in the cerebral circulation. Pflügers Arch. 368: 241-244, 1977.

SIMPSON, L.L.: The role of calcium in neurohumoral and neurohormonal extrusion process. J. Pharm. Pharmacol. 20: 889-910, 1968.

SKINHØJ, E.: The sympathetic nervous system and the regulation of cerebral blood flow in man. Stroke 3: 711-716, 1972.

SKINHØJ, E. and LASSEN, N.A.: Cerebral blood flow. Lancet ii: 717, 1972.

SOHLER, T.P., LOTHROP, G.N. and FORBES, H.S.: The pial circulation of normal, non-anaesthetized animals II. The effects of drugs, alcohol and CO_2 . J. Pharmacol. Exp. Ther. 71: 331-335, 1941.

SOKOLOFF, L. and KETY, S.S.: Regulation of cerebral circulation. Physiol. Rev. 40 (Suppl. 4): 38-43, 1960.

SPONER, G., SCHELLING, P., GANTEN, D. and GROSS, F.: Effect of beta-adrenoceptor blockade on the cardiovascular and hyperglycaemic actions of diazoxide. Arch. Pharmacol. 303: 15-20, 1978.

SUNDT, T.M. and ONOFRIO, B.M.: Clinical experience in the management of cerebral vasospasm using intravenous isopro-

terenol and lidocaine hydrochloride. En: Cerebral circulation and metabolism, T.W. Langfitt (ed) pp. 343-346, Springer Verlag. N.Y., Heidelberg, Berlin, 1975.

TENNEY, S.M.: Sympatho-adrenal stimulation by carbon dioxide and the inhibitory effect of carbonic acid on epinephrine response. Am. J. Physiol. 187: 34, 1956.

TINDALL, G.T. and GREENFIELD, J.C. Jr.: The effects of intraarterial histamine on blood flow in the internal and external carotid artery of man. Stroke 4: 46-49, 1973.

TODA, N., HAYASHI, S. and HATTORI, K.: Analysis of the effect of tyramine and norepinephrine in isolated canine cerebral and mesenteric arteries. J. Pharmacol. Exp. Ther. 205: 382-391, 1978.

TRAYSTMAN, R.J. and RAPELA, C.E.: Effect of sympathetic nerve stimulation on cerebral and cephalic blood flow in dogs. Circ. Res. 36: 620-630, 1975.

URQUILLA, P.R., MARCO, E.J., BALFAGON, G. and LLUCH, S.: Adrenergic mechanisms in cerebral blood vessels: Effects of tyramine on the isolated middle cerebral artery of the goat. Stroke 5: 447-452, 1974.

URQUILLA, P.R., MARCO, E.J. and LLUCH, S.: Pharmacological receptors of the cerebral arteries of the goat. Blood Vessels 12: 53-67, 1975.

WALTZ, A.G., YAMAGUCHI, T. and REGLI, F.: Regulatory responses of cerebral vasculature after sympathetic denervation. Am. J. Physiol. 221: 298-302, 1971.

WAHL, M., KUSCHINSKY, W., BOSSE, O., OLESEN, J., LASSEN, N.A., INGVAR, D.H., MICHAELIS, J. and THURAU, K.: Effect of 1-norepinephrine on the diameter of pial arterioles and arteries in the cat. Circ. Res. 31: 248-257, 1972.

WAHL, M., KUSCHINSKY, W., BOSSE, O. and NEISS, A.: Micro-puncture evaluation of beta-receptors in pial arteries of cats. Pflügers Arch. 348: 293-303, 1974.

WOLFF, H.G. and LENNOX, W.G.: cerebral circulation. XII. The effect on pial vessels of variations in the O₂ and CO₂ content of the blood. Arch. Neurol. Psychiat., Chicago, 23: 1097-1120, 1930.

ZIMMER, R., LANG, R. and OBERDÖRSTER, G.: Effects of catecholamine infusions on cerebral blood flow and oxygen consumption of the isolated perfused dog brain. Stroke 5: 397-405, 1974.